

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

NISHIDA, H. et al
10/026, 606
12-27-01
1110-306P
BIRCH STEWART
KOLASCA & BIRCH
(703) 205-8000

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2000年12月28日

出 願 番 号

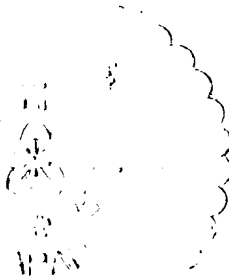
Application Number:

特願2000-399998

出 願 人

Applicant(s):

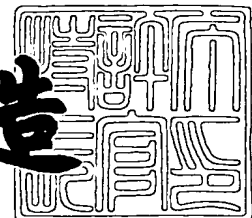
持田製薬株式会社



2001年12月21日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特2001-3110489

【書類名】 特許願

【整理番号】 MD0570

【提出日】 平成12年12月28日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 31/00

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都新宿区四谷一丁目7番地 持田製薬株式会社内

 【氏名】 西田 英光

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都新宿区四谷一丁目7番地 持田製薬株式会社内

 【氏名】 向平 貴文

【特許出願人】

 【識別番号】 000181147

 【氏名又は名称】 持田製薬株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100080159

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 渡辺 望稔

 【電話番号】 3864-4498

【選任した代理人】

 【識別番号】 100090217

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 三和 晴子

 【電話番号】 3864-4498

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 006910

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

特2000-399998

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9715033

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

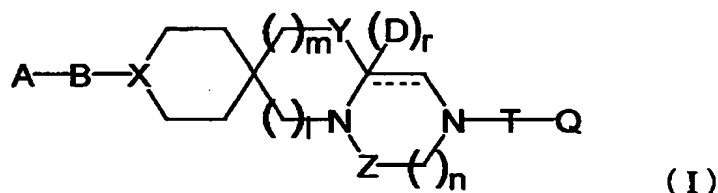
【発明の名称】 スピロ結合を有する三環系化合物を有効成分とするコレステロール生合成阻害剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とするコレステロール生合成阻害剤。

【化 1】



(式中、

A は、水素原子であるか、または

(1) 飽和もしくは不飽和の 5～6 員の環状炭化水素基、または飽和もしくは不飽和の 5～6 員の複素環基、(2) アミノ基、(3) イミドイル基（ここで (1)～(3) の基は置換基を有していてもよい）から選ばれる基であり、

B は、単結合、カルボニル基、 $-S(O)_x-$ 、もしくは置換されていてもよい C1-2 アルキレン基であり、

D は、水素原子、 $-CO-R_5$ (R_5 は水素原子もしくは置換基)、もしくは置換されていてもよい C1-6 アルキル基であり、

X は、窒素原子、または $A'-B'-$ 基で置換されていてもよいメチン基 (A' は A の定義から、 B' は B の定義から選択される基を表す) であり、

Y は、酸素原子、 $-S(O)_y-$ 、または置換されていてもよいイミノ基 ($-NH-$) であり、

Z は、メチレン基、カルボニル基、またはチオカルボニル基であり、

T は、 $-S(O)_z-$ 、カルボニル基、または置換されていてもよい C1-2 のアルキレン基であり、

Q は、炭化水素基もしくは複素環基であり、これらの基は置換基を有していて

もよく、

1、m、n、x、y、z は、それぞれ独立に 0、1、2 から選択される整数であり、但し 1、m は同時に 0 ではなく、r は 0 もしくは 1 の整数であり、

X を含む環、Y を含む環、Z を含む環の 3 つの環はそれぞれ置換されていても良く、

Z を含む環中、点線と実線とで表される結合は、単結合、もしくは r が 0 のときは二重結合を表わす。）

【請求項 2】

請求項 1 に記載の式 (I) で示される化合物もしくはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とするオキシドスクワレンシクラーゼ阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬であり、コレステロール生合成阻害剤、とりわけ 2，3-オキシドスクワレンシクラーゼ（以下、単に「オキシドスクワレンシクラーゼ」もしくは「oxidosqualene cyclase」あるいは「OSC」と記す）阻害剤として有用であり、強力な血清コレステロール低下作用を示す経口投与可能なスピロ結合を有する三環系化合物またはその塩に関する。

【0002】

【従来の技術】

近年、急増している循環器系の病変として動脈硬化があり、基礎疾患としても注目されている。動脈硬化は多くの虚血性疾患や出血を引き起こす。例えば、冠状動脈硬化に基づく狭心症や心筋梗塞などの虚血性心疾患、脳血管の硬化に基づく脳梗塞や脳出血などの脳血管障害、硬化した脳動脈の機械的圧迫による視神経萎縮や水頭症、腎動脈硬化に基づく腎硬化症、大動脈や末梢動脈の内腔狭窄に基づく動脈瘤や閉塞性動脈硬化症などが挙げられ、これらは時として致命的な症状を引き起こす。動脈硬化とりわけ粥状動脈硬化の発生には、高血圧、高脂血症、喫煙、肥満、糖尿病等が関与しているといわれているが、高脂血症特に高コレス

コレステロール血症は心筋梗塞、狭心症、脳梗塞等の動脈硬化性疾患の重要な危険因子であることが多くの疫学調査によって明らかにされている。

【0003】

またリピッドリサーチクリニクスのレジンをを用いた一次予防試験では、血清コレステロール値が1%低下すると虚血性心疾患の発生は2%低下することが示されている[ジャー・エー・エム・エー (JAMA)、1984年、第251巻、第351頁から第374頁]。従って、血清コレステロール値の適切なコントロールは心筋梗塞、狭心症、脳梗塞等の動脈硬化性疾患の予防または治療に極めて重要である。

【0004】

それゆえ、血清コレステロール値を低下させる様々な薬剤が開発されている。例えば、胆汁酸を捕捉してその吸収を阻害する薬剤としてコレスチラミン (Cholestyramine) およびコレスチポール (Colestipol) が、アシルコエンザイムAコレステロールアシル転移酵素 (ACAT) を阻害することによりコレステロールの腸管吸収を抑制する薬剤等が報告されている。また、コレステロール生合成経路において重要な役割を果たしている3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルコエンザイムA (HMG-CoA) 還元酵素を阻害することにより血清コレステロール値を低下させる薬剤としてロバスタチン (Lovastatin) (米国特許第4231938号)、シンバスタチン (Simvastatin) (米国特許第4444784号) およびプラバスタチン (Pravastatin) (米国特許第4346227号) 等はすでに医薬に供されている。

【0005】

しかしながら、これらHMG-CoA還元酵素阻害剤の血清コレステロール低下作用は20~30%程度であり、かつ虚血性疾患による死亡率の大幅改善には至っておらず、臨床的に満足できるものではない。さらにこれらHMG-CoA還元酵素阻害剤では、コレステロール合成経路の上流を阻害するため、生体に必用な成分の生合成も阻害されてしまい、これに起因する副作用が懸念されている。従って、より強力で、副作用の少ないコレステロール生合成阻害剤の開発が望まれていた。

【0006】

コレステロール生合成経路は大きく3つのステップに分けることができる。その第一段階は酢酸からメバロン酸への転換であり、HMG-CoA 還元酵素阻害剤はこの段階に作用し血清コレステロール値を低下させる。第二段階はメバロン酸からスクワレンへの転換であり、最後の第三段階はスクワレンからコレステロールへの転換である。

【0007】

この最終段階においてオキシドスクワレンシクラーゼによる2, 3-オキシドスクワレンからラノステロールへの変換は最も重要な反応であること、2, 3-オキシドスクワレンシクラーゼを阻害することにより蓄積する2, 3-オキシドスクワレンはジオキシドスクワレンを経てオキシステロールに変換され、このオキシステロールはHMG-CoA 還元酵素活性を抑制することが知られている〔エフ・アール・テイラー (F. R. Taylor) ら、ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. Biol. Chem.)、1986年、第261巻、第15039頁から第15044頁〕。

【0008】

従って、OSC 阻害剤はHMG-CoA 還元酵素阻害剤より強力で副作用の少ない薬剤となりうると考えられる。なお、これまでに、OSC 阻害作用を有する化合物としてWO97/06802号公報、WO97/28128号公報、WO98/35956号公報、WO98/35959号公報、WO99/06395号公報等が開示されている。しかしながら、現在までにOSC 阻害作用を有する化合物が、医薬品として製品化されるには至っていない。

【0009】

コレステロール生合成を阻害する化合物は、いくつかの症候群の治療に有効であり、とくに高コレステロール血症および高脂血症の治療に有効である。これらは、動脈硬化性疾患、たとえば心筋梗塞、狭心症、脳梗塞、脳出血、大動脈瘤、末梢動脈閉塞症、腎硬化症、視神経萎縮、水頭症等のリスクファクターであり、高コレステロール血症および高脂血症治療剤は動脈硬化性疾患の予防及び／または治療剤として有効である。また、真菌類のラノステロールまでのコレステロール生合成経路は哺乳動物と同じであることから、OSC 阻害剤には抗真菌作用も期

待される〔ジェー・エル・アダムス (J. L. Adams) ら、コンプレヘンシブ・メ
ディシナル・ケミストリー (Comprehensive Med. Chem.)、1990年、第2巻
、第333頁から第364頁〕。

【0010】

医薬品開発においては、目的とする薬理活性のみでなく、長期にわたる安全性
が要求される。さらに吸収、分布、代謝、排泄等の各種の面で厳しいクライテリ
アを満たすことが要求される。例えば、薬物相互作用、脱感受性ないし耐性、経
口投与時の消化管吸収、小腸内への移行速度、吸収速度と初回通過効果、臓器バ
リアー、蛋白結合、薬物代謝酵素の誘導、排泄経路や体内クリアランス、適用方
法（適用部位、方法、目的）等において種々の検討課題が要求され、これらを満
たすものはなかなか見出されない。

【0011】

コレステロール生合成阻害剤についてもこれらの医薬品開発上の総合的課題は
常にある。そして、OSC 阻害剤については、加えて、先述したHMG-CoA 還元酵素
阻害剤の有用性の問題点や、副作用の回避が求められているのである。

【0012】

【発明が解決しようとする課題】

かかる状況下において、血清コレステロール低下剤として、安全性が高く、有
効性に優れかつ使いやすいコレステロール生合成阻害剤が求められている。より
具体的には、例えば他剤との相互作用がなく、用量反応性にすぐれている等の点
において、少なくともこれらの1つ以上を解決したヒトを含む哺乳動物に対し経
口投与可能な薬剤、とりわけ臨床上使い勝手のよい血清コレステロール低下剤が
望まれている。

【0013】

【課題を解決するための手段】

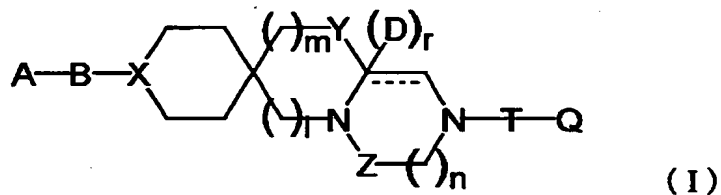
本発明者らは、上記の課題を解決すべく、優れたコレステロール生合成阻害作
用とりわけOSC 阻害作用を有する化合物の提供を目的として鋭意研究した結果、
スピロ骨格を有する式 (I) の化合物が、極めて優れたコレステロール生合成阻
害剤ないしはOSC 阻害活性を有することを見出して本発明を完成した。

【0014】

すなわち、本発明は、式（I）で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とするコレステロール生合成阻害剤を提供するものである。

【0015】

【化2】



（式中、

Aは、水素原子であるか、または

（1）飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、または飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環基、（2）アミノ基、（3）イミドイル基（ここで（1）～（3）の基は置換基を有していてもよい）から選ばれる基であり、

Bは、単結合、カルボニル基、 $-S(O)_x-$ 、もしくは置換されていてもよいC1-2アルキレン基であり、

Dは、水素原子、 $-CO-R_5$ （ R_5 は水素原子もしくは置換基）、もしくは置換されていてもよいC1-6アルキル基であり、

Xは、窒素原子、または $A'-B'-$ 基で置換されていてもよいメチン基（ A' はAの定義から、 B' はBの定義から選択される基を表す）であり、

Yは、酸素原子、 $-S(O)_y-$ 、または置換されていてもよいイミノ基（ $-NH-$ ）であり、

Zは、メチレン基、カルボニル基、またはチオカルボニル基であり、

Tは、 $-S(O)_z-$ 、カルボニル基、または置換されていてもよいC1-2のアルキレン基であり、

Qは、炭化水素基もしくは複素環基であり、これらの基は置換基を有していてもよく、

l、m、n、x、y、zは、それぞれ独立に0、1、2から選択される整数で

あり、但し l 、 m は同時に 0 ではなく、 r は 0 もしくは 1 の整数であり、

X を含む環、Y を含む環、Z を含む環の 3 つの環はそれぞれ置換されていても良く、

Z を含む環中、点線と実線とで表される結合は、単結合、もしくは r が 0 のときは二重結合を表わす。)

【0016】

また、本発明は、前記式 (I) で示される化合物もしくはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とするオキシドスクワレンシクラーゼ阻害剤を提供する。

【0017】

【発明の実施の形態】

以下、本発明を詳細に説明する。本発明は、後述する式 (I) で示されるスピロ結合を有する三環系化合物またはその製薬学的に許容される塩、とりわけコレステロール生合成阻害剤およびそれらの合成中間体に関する。より具体的には、本発明の第 1 の態様は、後述する式 (I) で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする OSC 阻害剤である。より詳しくは、特異的な OSC 阻害剤であり、さらに経口投与可能な特異的な OSC 阻害剤である。

【0018】

本発明の第 2 の態様は、式 (I) で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とするコレステロール生合成抑制剤 (阻害剤) である。

【0019】

本発明の第 3 の態様は、式 (I) で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする血清コレステロール低下剤である。

【0020】

本発明の第 4 の態様は、コレステロール生合成阻害剤の製造のための式 (I) で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩の使用である。

本発明の第5の態様は、OSC 阻害剤の製造のための式 (I) で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩の使用である。

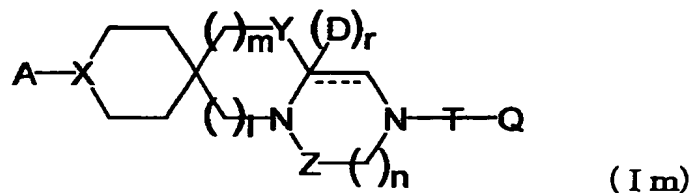
【0021】

本発明の第6の態様は、式 (I) で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物を用いたオキシドスクワレンシクラゼが関与する疾患の治療方法である。かかる疾患としては、例えば、高コレステロール血症、高脂血症、動脈硬化性疾患、心筋梗塞、狭心症、脳梗塞、脳出血、大動脈瘤、末梢動脈閉塞症、腎硬化症、視神経萎縮、水頭症および真菌症等が挙げられる。

【0022】

本発明の第7の態様は、段落 [1-13] において後述される式 (Im) の化合物またはその製薬学的に許容される塩である。より好ましくは段落 [1-14] において後述される式 (Im) の化合物またはその製薬学的に許容される塩である。

【化3】



【0023】

本発明の第8の態様は、以下の化合物である。これらは式 (Im) の好ましい化合物である。

1, 4-ジアザ-4-(6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-イルスルホニル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オン、

1, 4-ジアザ-4-[2-(5-クロロチオフェン-2-イル)エテンスルホニル]-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オン、

1, 4-ジアザ-4-(5-クロロベンゾ [b] フラン-2-イルスルホニル)
-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4'-ピペリジン] -2-オン、

1, 4-ジアザ-4-(ベンゾ [b] チオフェン-2-イルスルホニル)-7-
オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8
, 4'-ピペリジン] -2-オン、

1, 4-ジアザ-4-(6-クロロベンゾ [b] フラン-2-イルスルホニル)
-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4'-
ピペリジン] -2-オン、

1, 4-ジアザ-4-(5-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-イルスルホ
ニル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ [ビシクロ [4. 3. 0]
ノナン-8, 4'-ピペリジン] -2-オン、

1, 4-ジアザ-4-(6-クロロ-5-フルオロベンゾ [b] チオフェン-
2-イルスルホニル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ [ビシクロ
[4. 3. 0] ノナン-8, 4'-ピペリジン] -2-オン、

1, 4-ジアザ-4-(5-クロロ-3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2
-イルスルホニル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ [ビシクロ [4.
3. 0] ノナン-8, 4'-ピペリジン] -2-オン、

1, 4-ジアザ-4-(5-ブromoベンゾ [b] フラン-2-イルスルホニル)
-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4'-
ピペリジン] -2-オン、

1, 4-ジアザ-4-(5-フルオロベンゾ [b] チオフェン-2-イルスル
ホニル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ [ビシクロ [4. 3. 0]
] ノナン-8, 4'-ピペリジン] -2-オン、

1, 4-ジアザ-4-(2-クロロキノリン-6-イルスルホニル)-7-オ
キサ-1'-(4-ピリジル)スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4'
'-ピペリジン] -2-オン、

1, 4-ジアザ-4-(インドール-2-イルスルホニル)-7-オキサ-1
'-(4-ピリジル)スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4'-ピペ

リジン] - 2 - オン、

1, 4 - ジアザ - 4 - (5 - エチニルベンゾ [b] フラン - 2 - イルスルホニル) - 7 - オキサ - 1' - (4 - ピリジル) スピロ [ピシクロ [4. 3. 0] ノナン - 8, 4' - ピペリジン] - 2 - オン、

1, 4 - ジアザ - 4 - (7 - クロロ - 2 H - ベンゾピラン - 3 - スルホニル) - 7 - オキサ - 1' - (4 - ピリジル) スピロ [ピシクロ [4. 3. 0] ノナン - 8, 4' - ピペリジン] - 2 - オン、

1, 4 - ジアザ - 4 - (2 H - ベンゾピラン - 3 - スルホニル) - 7 - オキサ - 1' - (4 - ピリジル) スピロ [ピシクロ [4. 3. 0] ノナン - 8, 4' - ピペリジン] - 2 - オン、

1, 4 - ジアザ - 4 - (6 - クロロベンゾ [b] チオフェン - 2 - イルスルホニル) - 6 - (メトキシメチル) - 7 - オキサ - 1' - (4 - ピリジル) スピロ [ピシクロ [4. 3. 0] ノナン - 8, 4' - ピペリジン] - 2 - オン、

1, 4 - ジアザ - 4 - [2 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) エテンスルホニル] - 6 - (メトキシメチル) - 7 - オキサ - 1' - (4 - ピリジル) スピロ [ピシクロ [4. 3. 0] ノナン - 8, 4' - ピペリジン] - 2 - オン、

1, 4 - ジアザ - 4 - (5 - クロロベンゾ [b] フラン - 2 - イルスルホニル) - 6 - (メトキシメチル) - 7 - オキサ - 1' - (4 - ピリジル) スピロ [ピシクロ [4. 3. 0] ノナン - 8, 4' - ピペリジン] - 2 - オン、

1, 4 - ジアザ - 4 - (2 - クロロキノリン - 6 - イルスルホニル) - 6 - (メトキシメチル) - 7 - オキサ - 1' - (4 - ピリジル) スピロ [ピシクロ [4. 3. 0] ノナン - 8, 4' - ピペリジン] - 2 - オン、

1, 4 - ジアザ - 4 - (7 - クロロ - 2 H - ベンゾピラン - 3 - スルホニル) - 6 - (メトキシメチル) - 7 - オキサ - 1' - (4 - ピリジル) スピロ [ピシクロ [4. 3. 0] ノナン - 8, 4' - ピペリジン] - 2 - オン、

1, 4, 7 - トリアザ - 4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 1' - (4 - ピリジル) スピロ [ピシクロ [4. 3. 0] ノナン - 8, 4' - ピペリジン] - 2 - オン、

1, 4, 7 - トリアザ - 4 - (6 - クロロベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル

スルホニル) - 1' - (4-ピリジル) スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン - 8, 4' - ピペリジン] - 2-オン、

1, 4, 7-トリアザ-4 - [2 - (5-クロロチオフェン-2-イル) エテンスルホニル] - 1' - (4-ピリジル) スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン - 8, 4' - ピペリジン] - 2-オン、

1, 4, 7-トリアザ-4 - (5-クロロベンゾ [b] フラン-2-イルスルホニル) - 1' - (4-ピリジル) スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン - 8, 4' - ピペリジン] - 2-オン、

1, 4, 7-トリアザ-4 - (6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル) - 7-メチル-1' - (4-ピリジル) スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン - 8, 4' - ピペリジン] - 2-オン、

1, 4, 7-トリアザ-4 - (6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-イルスルホニル) - 7-メチル-1' - (4-ピリジル) スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン - 8, 4' - ピペリジン] - 2-オン、

1, 4, 7-トリアザ-4 - [2 - (5-クロロチオフェン-2-イル) エテンスルホニル] - 7-メチル-1' - (4-ピリジル) スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン - 8, 4' - ピペリジン] - 2-オン、

1, 4, 7-トリアザ-4 - (5-クロロベンゾ [b] フラン-2-イルスルホニル) - 7-メチル-1' - (4-ピリジル) スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン - 8, 4' - ピペリジン] - 2-オン、

1, 4, 7-トリアザ-4 - (6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-イルスルホニル) - 6 - (メトキシメチル) - 1' - (4-ピリジル) スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン - 8, 4' - ピペリジン] - 2-オン、

1, 4, 7-トリアザ-4 - [2 - (5-クロロチオフェン-2-イル) エテンスルホニル] - 6 - (メトキシメチル) - 1' - (4-ピリジル) スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン - 8, 4' - ピペリジン] - 2-オン、

1, 4, 7-トリアザ-4 - (5-クロロベンゾ [b] フラン-2-イルスルホニル) - 6 - (メトキシメチル) - 1' - (4-ピリジル) スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン - 8, 4' - ピペリジン] - 2-オン、

1, 4, 7-トリアザ-4-(6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-イル
スルホニル)-6-(メトキシメチル)-7-メチル-1'-(4-ピリジル)
スピロ [ピシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オン、

1, 4, 7-トリアザ-4-[2-(5-クロロチオフェン-2-イル) エテ
ンスルホニル]-6-(メトキシメチル)-7-メチル-1'-(4-ピリジル
)スピロ [ピシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オン

1, 4, 7-トリアザ-4-(5-クロロベンゾ [b] フラン-2-イルスル
ホニル)-6-(メトキシメチル)-7-メチル-1'-(4-ピリジル) スピ
ロ [ピシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オン、

或いはこれらの (+) もしくは (-) 光学異性体、およびそれらの製薬学的に
許容される塩 (例えばメタンスルホン酸塩 (モノ塩もしくはジ塩)) が挙げられ
る。

【0024】

式 (I) で示される化合物の特に好ましい例として、以下のものが列挙される

1, 4-ジアザ-4-(4-ブロモベンゼンスルホニル)-6-(メトキシメ
チル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル) スピロ [ピシクロ [4. 3. 0]
ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オン、

1, 4-ジアザ-4-(4-ブロモベンゼンスルホニル)-6-(エトキシカ
ルボニル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル) スピロ [ピシクロ [4. 3.
0] ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オン、

1, 4-ジアザ-4-(4-ブロモベンゼンスルホニル)-6-(ヒドロキシ
メチル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル) スピロ [ピシクロ [4. 3. 0]
] ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オン、

1, 4-ジアザ-4-(4-ブロモベンゼンスルホニル)-7-オキサ-1'
-(4-ピリジル) スピロ [ピシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4'-ピペリ
ジン]-2-オン、

1, 4-ジアザ-4-(4-ブロモベンゼンスルホニル)-1'-(3-クロ

ロピリジン-4-イル) - 7-オキサスピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4' -ピペリジン] - 2-オン、

1, 4-ジアザ-4- (4-プロモベンゼンスルホニル) - 1' - (2-クロロピリミジン-4-イル) - 6- (メトキシメチル) - 7-オキサスピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4' -ピペリジン] - 2-オン、

1, 4-ジアザ-4- (4-プロモベンゼンスルホニル) - 1' - (2-クロロピリミジン-4-イル) - 7-オキサスピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4' -ピペリジン] - 2-オン、

1, 4-ジアザ-4- (4-プロモベンゼンスルホニル) - 7-オキサ-1' - (4-ピリミジニル) スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4' -ピペリジン] - 2-オン、

1, 4-ジアザ-4- (4-プロモベンゼンスルホニル) - 1' - (4-ニトロフェニル) - 7-オキサスピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4' -ピペリジン] - 2-オン、

1, 4-ジアザ-4- (4-プロモベンゼンスルホニル) - 7-オキサ-1' - (ピリジン-4-イルメチル) スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4' -ピペリジン] - 2-オン、

1, 4, 7-トリアザ-4- (4-プロモベンゼンスルホニル) - 1' - (4-ピリジル) スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4' -ピペリジン] - 2-オン、

1, 4, 7-トリアザ-4- (4-プロモベンゼンスルホニル) - 7-メチル-1' - (4-ピリジル) スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4' -ピペリジン] - 2-オン、

1, 4-ジアザ-4- (4-クロロベンゼンスルホニル) - 7-オキサ-1' - (4-ピリジル) スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4' -ピペリジン] - 2-オン、

1, 4-ジアザ-4-ベンゼンスルホニル-7-オキサ-1' - (4-ピリジル) スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4' -ピペリジン] - 2-オン、

1, 4-ジアザ-4-(ナフタレン-2-イルスルホニル)-7-オキサ-1'-
(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オン、

1, 4-ジアザ-4-(4-ブロモベンゾイル)-7-オキサ-1'-
(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-
2-オン、

1, 4-ジアザ-4-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-7-オキサ-1'-
(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-
2-オン、

1, 4-ジアザ-4-シクロヘキサンスルホニル-7-オキサ-1'-
(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-
2-オン、

1, 4-ジアザ-4-メタンスルホニル-7-オキサ-1'-
(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オン、

1, 4-ジアザ-4-(4-ブロモベンゼンスルフィニル)-7-オキサ-1'-
(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-
2-オン、

1, 4-ジアザ-4-(4-ブロモベンジル)-7-オキサ-1'-
(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-
2-オン、

1, 4-ジアザ-1'-(4-ブロモベンゼンスルホニル)-7-オキサ-4-
(ピリジン-4-イルメチル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8,
4'-ピペリジン]-2-オン、

1, 4-ジアザ-4-(4-ブロモベンゼンスルホニル)-7-オキサスピロ
[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]、

1, 4-ジアザ-4-ベンジル-7-オキサ-1'-
(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-
2-オン、

1, 4-ジアザ-4-ベンゼンスルホニル-1'-(3-クロロピリジン-4

－イル)－7－オキサスピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン－8,4'－ピペリジン]－2－オン、

1,4,7－トリアザ－4－ベンゼンスルホニル－7－メチル－1'－(4－ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン－8,4'－ピペリジン]－2－オン、

1,4－ジアザ－4－ベンゼンスルホニル－6－(メトキシメチル)－7－オキサ－1'－(4－ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン－8,4'－ピペリジン]－2－オン、

1,4,7－トリアザ－4－ベンゼンスルホニル－1'－(4－ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン－8,4'－ピペリジン]－2－オン、

或いはこれらの(+)もしくは(－)光学異性体、およびそれらの製薬学的に許容される塩(例えばメタンスルホン酸塩(モノ塩もしくはジ塩))が挙げられる。

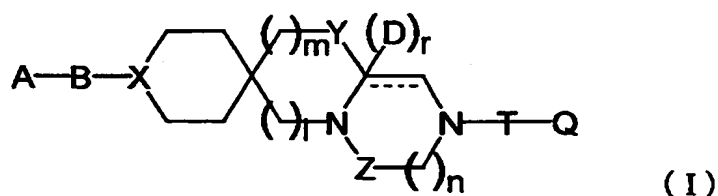
【0025】

以下本発明の各態様について説明する。なお、本発明に係わる化合物の定義において、例えば「C1－6」とは、特に断らない限り、「構成炭素数1ないし6の直鎖または分枝鎖のもの」を意味する。また、環状の基についてはその「環の構成炭素員数」を意味する。

本発明に使用されうる化合物は、下記式(I)の化合物またはその製薬学的に許容される塩である。

【0026】

【化4】



(式中、

Aは、水素原子であるか、または

(1) 飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、または飽和もしくは不

飽和の5～6員の複素環基、(2)アミノ基、(3)イミドイル基(ここで(1)～(3)の基は置換基を有していてもよい)から選ばれる基であり、

Bは、単結合、カルボニル基、 $-S(O)_x-$ 、もしくは置換されていてもよいC1-2アルキレン基であり、

Dは、水素原子、 $-CO-R_5$ (R_5 は水素原子もしくは置換基)、もしくは置換されていてもよいC1-6アルキル基であり、

Xは、窒素原子、または $A'-B'-$ 基で置換されていてもよいメチン基(A' はAの定義から、 B' はBの定義から選択される基を表す)であり、

Yは、酸素原子、 $-S(O)_y-$ 、または置換されていてもよいイミノ基($-NH-$)であり、

Zは、メチレン基、カルボニル基、またはチオカルボニル基であり、

Tは、 $-S(O)_z-$ 、カルボニル基、または置換されていてもよいC1-2のアルキレン基であり、

Qは、炭化水素基もしくは複素環基であり、これらの基は置換基を有していてもよく、

l、m、n、x、y、zは、それぞれ独立に0、1、2から選択される整数であり、但しl、mは同時に0ではなく、rは0もしくは1の整数であり、

Xを含む環、Yを含む環、Zを含む環の3つの環はそれぞれ置換されていても良く、

Zを含む環中、点線と実線とで表される結合は、単結合、rが0のときは二重結合を表す。)

【0027】

以下に、上記式(I)中の各基について具体的に説明する。

[1-1]式(I)の化合物において、Qは、炭化水素基もしくは複素環基であり、これらの基は置換基を有していてもよい。Qの定義における「炭化水素基」としては、脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基そしてアリール基等が挙げられ、好ましくはアリール基である。

【0028】

「脂肪族炭化水素基」の例としては、直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素基、例え

ば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基等が挙げられる。

「アルキル基」としては、例えば、C1-10（より好ましくはC1-6）のアルキル基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、1, 2-ジメチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、1, 1, 2-トリメチルプロピル、1, 2, 2-トリメチルプロピル、1-エチル-1-メチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピル、n-ヘキシル、1-メチル-ヘブチル、n-ノニル等が挙げられる。

【0029】

「アルケニル基」の例としては、C2-6のアルケニル基、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等が挙げられる。

「アルキニル基」の例としては、C2-6のアルキニル基、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル等が挙げられる。

【0030】

「脂環式炭化水素基」の例としては、飽和もしくは不飽和の脂環式炭化水素基を含み、例えば、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、あるいはシクロアルカンジェニル基が挙げられる。

「シクロアルキル基」の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘブチル、シクロオクチル、シクロノニル等のC3-9のシクロアルキル基が挙げられる。

【0031】

「シクロアルケニル基」の例としては、1-シクロプロペン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル、2-シクロペンテン

－1－イル、3－シクロペンテン－1－イル、1－シクロヘキセン－1－イル等のC3－6のシクロアルケニル基が挙げられる。

「シクロアルカンジエニル基」の例としては、2，4－シクロペンタジエン－1－イル、2，5－シクロヘキサジエン－1－イル等のC4－6のシクロアルカンジエニル基が挙げられる。

【0032】

「アリール基」の例としては、フェニル、ナフチル、ピフェニル、2－アンスリル、フェナンスリル、アセナフチル、5，6，7，8－テトラヒドロナフタレニル等のC6－14アリール基が挙げられるが、フェニル、2－ナフチル、1－ナフチルが好ましい。

【0033】

Qにおける「置換されていてもよい複素環基」の複素環基の例としては、芳香族複素環基、飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基が挙げられる。これらの環は、炭素原子以外にN、O、Sから選択される少なくとも1つのヘテロ原子（好ましくは1～4個）を含む5～14員環、好ましくは5～12員環を有する環が挙げられる。

【0034】

「芳香族複素環基」としては、単環式もしくは縮環式のものがあるが、単環式芳香族複素環基としては、環員数5～6のものが好ましく、例えば、ピロリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、1，2，3－トリアゾリル、1，2，4－トリアゾリル、1，2，3－オキサジアゾリル、1，2，4－オキサジアゾリル、1，3，4－オキサジアゾリル、フラザニル、1，2，3－チアジアゾリル、1，2，4－チアジアゾリル、1，3，4－チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、1，2，3－トリアジニル、1，2，4－トリアジニル、1，2，5－トリアジニル、1，3，5－トリアジニル、チアジアジニル等が挙げられる。

【0035】

また、縮環式芳香族複素環基としては、環員数8～12のものが好ましく、こ

れには上記の5～6員の芳香環が1ないし複数個（好ましくは1～2個）の芳香環（例えばベンゼン環等）と縮合して形成された環から任意の水素原子を除いてできる1価の基などが含まれる。

【0036】

具体的には、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、イソベンゾチエニル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、2H-ベンゾピラニル、(1H-)ベンズイミダゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、4H-1, 4-ベンゾオキサジニル、4H-1, 4-ベンゾチアジニル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、ファノキサチニル、チアンスレニル、フェナンスリジニル、フェナンスロリニル、インドリジニル、(4, 5, 6, 7-)テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジル、(4, 5, 6, 7-)テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジル、(1, 2, 3, 4-)テトラヒドロイソキノリル(-6-イル)、チアゾロ[5, 4-c]ピリジル、ピロロ[1, 2-b]ピリダジニル、ピラゾ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジル、イミダゾ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1, 5-a]ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジニル等が挙げられる。

【0037】

「非芳香族複素環基」の例としては、3～8員の飽和もしくは不飽和非芳香族複素環基が含まれ、例えば、アゼチジニル、オキシラニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、ピペラジニル、モリホリニル、チオモルホリニル、キヌクリジニル等が挙げられる。

【0038】

Qにおける「置換されていてもよい炭化水素基」もしくは「置換されていてもよい複素環基」の「置換基」としては、(a) アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、(b) 複素環基、(c) アミノ、(d) イミドイル、アミジノ、ヒドロキシ、チオール、オキソ (e) フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、シアノ、ニトロ、(f) カルボキシル、(g) カルバモイル、チオカルバモイル、スルホニル、スルフィニル、スルフィドおよびアシル等が挙げられる。上記 (a) ~ (g) のうち、(e) を除く基はさらに置換基を有していてもよい。

【0039】

Qの「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」は、これらの置換基で1から5個任意に置換されうる。かかる置換基としての(a) ~ (g) を以下に具体的に説明する。

【0040】

(a) アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニルの各基は、先述のQの「炭化水素基」として例示された「アルキル基」、「アルケニル基」、「アルキニル基」、「アリール基」、「シクロアルキル基」または「シクロアルケニル基」であるが、好ましくは、C1-6アルキル基、C2-6アルケニル基、C2-6アルキニル基、C6-14アリール基、C3-7シクロアルキル基またはC3-6シクロアルケニル基である。

これらが更に任意の置換基RI (RIは、C1-6のアルコキシ、C1-6アルコキシカルボニル、カルボキシル、C1-6アルキルでモノもしくはジ置換されていてもよいカルバモイル、ハロゲン、C1-6アルキル、ハロゲン化C1-6アルキル、C1-6アルキルでモノもしくはジ置換されていてもよいアミノ、C2-6アルケノイルアミノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、シアノまたはアミジノから選ばれる基を表す) を含んでいてもよい。

【0041】

(b) 複素環基は、先述のQの「複素環基」として例示された「芳香族複素環基」、「非芳香族複素環基」であり、より好ましくは炭素原子以外に窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子から選択されるヘテロ原子1~4個を含むところの、

(i) 「5～6員の単環式芳香族複素環基」、(ii) 「8～12員の縮合式芳香族複素環基」、(iii) 「3～8員の飽和もしくは不飽和非芳香族複素環基」である。

これらが更に任意の置換基R_{II} (R_{II}は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、C₁－6アルキル基、C₁－6アルカノイル基もしくはベンゾイル基を表す)を含んでもよい。

【0042】

(c) 「置換されていてもよいアミノ基」とは、置換基R_{III} (R_{III}は、C₁－6アルキル、C₁－6アルカノイル、C₂－6アルケノイル、ベンゾイル、1～5個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁－6アルコキシカルボニルから選ばれる基を表す)で1または2個置換されていてもよいアミノ基や、C₁－6アルキル、C₇－10アラルキルもしくはC₆－10アリールから選ばれる基で置換されていてもよい3～8員の単式環状アミノ基が挙げられる。

【0043】

(d) 「置換されていてもよいイミドイル基、同アミジノ基、同ヒドロキシ基もしくは同チオール基」における置換基としては、上記(c)の置換基R_{III} (R_{III}は、C₁－6アルキル、C₁－6アルカノイル、C₂－6アルケノイル、ベンゾイル、1～5個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁－6アルコキシカルボニルから選ばれる基を表す)が挙げられる。従って(d)としては、例えばC₁－6アルキルイミドイル基、ホルムイミドイル基もしくはアミジノ基、ベンジルオキシ基、C₁－6アルカノイルオキシ基ならびにオキソ基等が例示される。

【0044】

(e) フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、シアノ基もしくはニトロ基であり、

(f) 「置換されていてもよいカルボキシル基」とは、カルボキシル基、C₁－6アルコキシカルボニル基、C₇－12アリールオキシカルボニル基もしくはC₆－10アリール－C₁－4アルコキシカルボニル基等が挙げられる。これら

(f) 中のアリール基は、更に、置換基R_{IV}で置換されていてもよい。ここでR

IVは、上記(b)の置換基R^{II}(R^{II}は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、C1-6アルキル基、C1-6アルカノイル基もしくはベンゾイル基を表す)で1~2個まで置換されていてもよいアミノ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、1~5個のハロゲン原子で置換されていてもよいC1-6アルキル基、もしくは1~5個のハロゲン原子で置換されていてもよいアルコキシ基を表す。

【0045】

(g)「置換されていてもよいカルバモイル基、同チオカルバモイル基、同スルホニル、同スルフィニル、同スルフィドおよび同アシル基」とは、例えば-C(=O)NR^gR^{g'}、-CSNR^gR^{g'}、-SO_y-R^g、-CO-R^gで示される基であり、ここで、

R^gは、水素原子もしくは置換基R^V(R^Vは、C1-6アルキル、C3-6シクロアルキル、C6-10アリール、C7-10アラルキルもしくは複素環基を表し、当該複素環基は炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子から選択されるヘテロ原子1~4個を含むところの(i)5~6員の単環式芳香族複素環基、(ii)8~12員の縮環式芳香族複素環基、(iii)3~8員の飽和もしくは不飽和非芳香族複素環基の何れかの複素環基であり、これらの各々のアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキルもしくは複素環基は、更に上述(f)の置換基R^{IV}で置換されていてもよい)を表し、

R^{g'}は、水素原子もしくはC1-6アルキル、C3-6シクロアルキル基もしくはC7-10アラルキル基から選ばれる基であり、

yは0、1、もしくは2である。

【0046】

上記式(I)の化合物において、Qは、好ましくは、

[1-1-a]「置換されていてもよい炭化水素基」もしくは「置換されていてもよい複素環基」として、例えば、

(1) C1-10アルキル基、(2) C2-6アルケニル基、または(3) C2-6アルキニル基、(4) C3-9シクロアルキル基、(5) C3-6のシクロアルケニル基、(6) C4-6シクロアルカンジエニル基、(7) C6-14

アリール基、(8) 炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子から選択されるヘテロ原子1～4個を含むところの(i) 5～6員の単環式芳香族複素環基、(ii) 8～12員の縮環式芳香族複素環基、(iii) 3～8員の飽和もしくは不飽和非芳香族複素環基の何れかの複素環基であり、上記(1)～(8)のそれぞれの基は、置換されていないかまたは以下に示される(a-1)～(g-1)から選択されるクラスの置換基で任意に1～5個置換されていてもよい。

【0047】

ここで各クラスは、

(a-1) : C1-6アルキル基、C2-6アルケニル基、C2-6アルキニル基、C6-14アリール基、C3-7シクロアルキル基またはC3-6シクロアルケニル基であり、これらの各々の置換基は更に、置換基RI (RIは、C1-6のアルコキシ、C1-6アルコキシカルボニル、カルボキシル、C1-6アルキルでモノもしくはジ置換されていてもよいカルバモイル、ハロゲン、C1-6アルキル、ハロゲン化C1-6アルキル、C1-6アルキルでモノもしくはジ置換されていてもよいアミノ、C2-6アルケノイルアミノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、シアノまたはアミジノから選ばれる基を表す) で置換されていてもよく、

(b-1) : 炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子から選択されるヘテロ原子1～4個を含むところの(i) 5～6員の単環式芳香族複素環基、(ii) 8～12員の縮環式芳香族複素環基、(iii) 3～8員の飽和もしくは不飽和非芳香族複素環基の何れかの複素環基であり、これらの各々の複素環基は更に、置換基RII (RIIは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、C1-6アルキル、C1-6アルカノイルもしくはベンゾイルから選ばれる基を表す) で置換されていてもよく、

(c-1) : 置換基RIII (RIIIは、C1-6アルキル、C1-6アルカノイル、C2-6アルケノイル、ベンゾイル、1～5個のハロゲン原子で置換されていてもよいC1-6アルコキシカルボニルから選ばれる基を表す) で置換されていてもよいアミノ基、または、C1-6アルキル、C7-10アラルキルもしくはC6-10アリールから選ばれる基で置換されていてもよい3～8員の単式

環状アミノ基であり、

(d-1) : イミドイル基、アミジノ基、ヒドロキシ基もしくはチオール基であり、これらの各々の置換基は更に、上記(c-1)の置換基R III から選ばれる基で置換されていてもよい、

(e-1) : フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、シアノ基もしくはニトロ基であり、

(f-1) : カルボキシ基、C 1-6 アルコキシカルボニル基、C 7-12 アリールオキシカルボニル基もしくはC 6-10 アリール-C 1-4 アルコキシカルボニル基であり；(f-1) 中のアリール基は、更に置換基R IV' (R IV' は、上記(c-1)の置換基R III から選ばれる基で1~2個まで置換されていてもよいアミノ、1~5個のハロゲン原子で置換されていてもよいC 1-6 アルキルもしくはC 1-6 アルコキシ、ハロゲン原子、ヒドロキシ、ニトロ、シアノから選ばれる基を表す) で置換されていてもよい、

(g-1) : 基-CONR_gR_g'、-CSNR_gR_g'、-CO-R_gもしくは-SO_y-R_gであり、

R_g は、水素原子もしくは置換基R V (R V は、C 1-6 アルキル、C 3-6 シクロアルキル、C 6-10 アリール、C 7-10 アラルキルもしくは複素環基を表し、当該複素環基は炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子から選択されるヘテロ原子1~4個を含むところの(i) 5~6員の単環式芳香族複素環基、(ii) 8~12員の縮環式芳香族複素環基、(iii) 3~8員の飽和もしくは不飽和非芳香族複素環基の何れかの複素環基であり、これらの各々のアルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキルもしくは複素環基は、更に上述(f-1)の置換基R IV' で置換されていてもよい) を表し、

R_g' は、水素原子もしくはC 1-6 アルキル、C 3-6 シクロアルキル基もしくはC 7-10 アラルキル基から選ばれる基であり、

y は0、1もしくは2である。

【0048】

ここで、上記の(a-1)~(g-1)で示される基において、「特に好ましい基」としては、C 1-6 アルキル、C 2-6 アルケニル、C 2-6 アルキニル

、ハロゲン原子、ハロゲン化C1-6アルキル、シアノ、アミノ、ヒドロキシ、カルバモイル、C1-6アルコキシ、C2-6アルケニルオキシ、C2-6アルキニルオキシ、C1-6アルキルチオ、C1-6アルキルスルフィニル、C1-6アルキルスルホニル、モノ/ジC1-6アルキルアミノ、C1-6アルコキシカルボニル、C2-6アルカノイル、C2-6アルカノイルアミノ、ヒドロキシ-C1-6アルキル、C1-6アルコキシ-C1-6アルキル、カルボキシ-C1-6アルキル、C1-6アルコシキカルボニル-C1-6アルキル、カルバモイル-C1-6アルキル、N-(C1-6)アルキルカルバモイル-C1-6アルキル、N,N-ジC1-6アルキルカルバモイル-C1-6アルキル、フェニル、フェノキシ、フェニルチオ、フェニルスルフィニル、フェニルスルホニル、ベンジル、ベンゾイル等の置換基が挙げられるが、置換基中の芳香環は更にハロゲン原子、トリフルオロメチル、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、カルボキシル、カルバモイル、C1-6アルキル、C1-6アルコキシ、モノ/ジC1-6アルキルアミノ、ジ-C1-6アルキルカルバモイル、C1-6アルコキシカルボニル、N-C1-6アルキルカルバモイル、N,N-ジC1-6アルキルカルバモイルおよびC2-6アルケノイルアミノから選ばれる基で1~3個置換されていてもよい。

【0049】

[1-1-b] 好ましくは、Qは、(1) C1-6アルキル基、(2) C2-6アルケニル基、(7) C6-14アリール基、(8) 炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子から選択されるヘテロ原子1~4個を含むところの(i) 5~6員の単環式芳香族複素環基、(ii) 8~12員の縮環式芳香族複素環基、(iii) 3~8員の飽和もしくは不飽和非芳香族複素環基の何れかの複素環基であり、ここで(1)、(2)、(7)および(8)の各基は、更に上述の[1-1](a-1)~(g-1)から選択されるクラスの置換基(とりわけそこに「特に好ましい基」として列記された基)で任意に1~2個置換されていてもよい。

【0050】

[1-1-c] より好ましくは、Qは、(1') または(2') として、置換基

(a-1) として C6-14 アリール基または置換基 (b-1) として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子から選択されるヘテロ原子 1~4 個を含むところの (i) 5~6 員の単環式芳香族複素環基、(ii) 8~12 員の縮環式芳香族複素環基から選ばれる何れかの芳香環基から選ばれるいずれかの置換基で 1 つ置換された、

C1-6 アルキル基 (とりわけ C1-2 のアルキル基) もしくは C2-6 アルケニル基 (とりわけ C2 のアルケニル基)、

或いは (7') ハロゲン原子で 1~2 個置換されていてもよい C6-14 アリール基、または、(8') ハロゲン原子で 1~2 個置換されていてもよい炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子から選択されるヘテロ原子 1~4 個を含むところの (i) 5~6 員の単環式芳香族複素環基、(ii) 8~12 員の縮環式芳香族複素環基、(iii) 3~8 員の飽和もしくは不飽和非芳香族複素環基の何れかの複素環基である。

【0051】

かかる (1') もしくは (2') の置換基中の芳香環は、更にハロゲン原子、トリフルオロメチル、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、カルボキシル、カルバモイル、C1-6 アルキル、C1-6 アルコキシ、モノ/ジ C1-6 アルキルアミノ、ジ C1-6 アルキルカルバモイル、C1-6 アルコキシカルボニル、N-C1-6 アルキルカルバモイル、N、N-ジ C1-6 アルキルカルバモイルおよび C2-6 アルケノイルアミノから選ばれる基で 1~3 個置換されていてもよい。

【0052】

また (7') および (8') の置換基中の芳香環は、更に上述の (a-1) ~ (g-1) から選択されるクラスの置換基 (とりわけ「特に好ましい基」として列記された基) で任意に 1~2 個置換されていてもよい。

【0053】

[1-1-d] 更に好ましくは、Q は、フェニル基、ベンジル基、フェネチル基、スチリル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、ベンゾフラン-2-イル基、ベンゾ [b] チオフェン-2-イル基、インドリル-2-イル基、キノリン-3

ーイル基、1H-ベンズイミダゾール-2-イル基、ベンゾオキサゾール-2-イル基、ベンゾチアゾール-2-イル基、2H-ベンゾピラン-3-イル基、4-ビニルフェニル基、4-ベンゼンスルホニル-チオフェン-2-イル基、5-(2-ピリジル)チオフェン-2-イル基、キノリン-6-イル基、(チオフェン-2-イル)エテニル基であり、更にそれらの芳香環は、ハロゲン原子（とりわけ塩素原子、フッ素原子および臭素原子）もしくはC1-6アルキル基（とりわけメチル基）、C2-6アルキニル基（とりわけエチニル基）で1~2個置換されているもよい。

【0054】

[1-2] 式(I)の化合物において、Aは、水素原子のほか、

- (1) 置換されているもよい飽和もしくは不飽和の5~6員の環状炭化水素基、または、置換されているもよい飽和もしくは不飽和の5~6員の複素環基であり
- (2) 置換されているもよいアミノ基または
- (3) 置換されているもよいイミドイル基である。

【0055】

[1-2-a] ここで(1)置換されているもよい飽和もしくは不飽和の5~6員の環状炭化水素基、または、置換されているもよい飽和もしくは不飽和の5~6員の複素環基において、

「飽和もしくは不飽和の5~6員の環状炭化水素基」とはQにおける「脂環式炭化水素基」および「アリール基」に列挙される環状炭化水素基のうち炭素数5~6のものが該当する。具体的には、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキサジエニルおよびフェニル等が例示される。

【0056】

「飽和もしくは不飽和の5~6員の複素環基」とは、Qにおける「芳香族複素環基、飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基」に例示される複素環のうち5~6員の単環式のものが挙げられる。当該環は、炭素原子以外にN、O、Sから選択される少なくとも1つのヘテロ原子（好ましくは1~4個）を含む。

【0057】

具体的には、「非芳香族複素環基」の例としては、アゼチジニル、オキシラニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、キヌクリジニル、

「芳香族複素環基」の例としては、ピロリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、1, 2, 3-トリアジニル、1, 2, 4-トリアジニル、1, 2, 5-トリアジニル、1, 3, 5-トリアジニル、チアジアジニル等が挙げられる。

【0058】

Aにおける環は、何れも更に、R_q (R_qはQの置換基(1)～(8)これらはまた当該置換基(a)～(g)で置換されていてもよいもの全てを含む)で1～3個置換されていてもよい。或いはまた、

R₁ (R₁はA群(水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、カルボキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルコシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルフィニル基、モノーもしくはジ-置換低級アルキルアミノ基、環状アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、フェニル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、ベンゾイル基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、低級アルキルチオカルボニル基、ヒドロキシ基もしくはモノーもしくはジ-置換低級アルキルアミノカルボニル基)から任意に選ばれる置換基であるか、環状の窒素原子とNオキシド基を形成する酸素原子か、または、A群の置換基により任意数だけ置換されていてもよい、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、フェニル基、5～6員の複素環基である。)から選ばれる基で1～2個置換されていてもよい。

【0059】

[1-2-b] (2) の置換されていてもよいアミノ基としては、置換基RVII (RVII は、C1-10アルキル基、ホルムイミド基、アセトイミドイル基、C2-6アルケニル基、C3-6シクロアルケニル基、C3-9シクロアルキル基、C4-6シクロアルカンジエニル基もしくはC6-14アリール基である) で1~2個置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。なお、環状アミノ基は[1-2-a] (1) の「飽和もしくは不飽和の5~6員の複素環基」に含まれることを注記しておく。

【0060】

[1-2-c] また (3) の置換されていてもよいイミドイル基としては、

基; $-C(RVII')=N-RVII''$

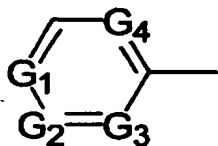
(RVII' およびRVII'' は同一もしくは異なって、水素原子あるいは上述(2)の置換基RVII から任意に選択される基である) が挙げられる。

なお、環状イミドイル基は[1-2-a] (1) の「不飽和の5~6員の複素環基」に含まれることを注記しておく。

より好ましくは、Aが水素原子のほか、

[1-2-a1] 炭素原子以外に1~4個の窒素原子か1~3個の酸素原子もしくは硫黄原子を含みうる5員の芳香族の複素単環基、もしくは、下記の基であり

【化5】



ここで、 G_1 , G_2 , G_3 , G_4 は独立にCHまたはNであり、いずれの環も上述の(a)~(g)により任意に1~2個置換されていてもよく、

[1-2-b1] C1-10アルキル基もしくはC6-14アリール基で1~2個置換されていてもよいアミノ基、ホルムイミドイルアミノ基、アセトイミドイルアミノ基、または、

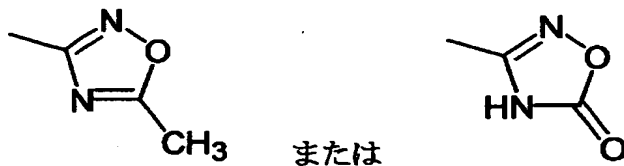
[1-2-c1] 基: $-N(Ra'')-C(Ra')=N-Ra$ または
基: $-C(Ra')=N-Ra$ であり、

(各々の基において、 Ra'' は水素原子もしくは C1-6 アルキル基であり；

Ra' は水素原子、C1-6 アルキル基、C1-6 アルカノイル基、ベンゾイル基、C1-6 アルキル、C1-6 アルカノイルもしくはベンゾイルから選ばれる基で 1~2 個置換されていてもよいアミノ基、または C1-6 アルコキシ基であり；

Ra は水素原子、C1-6 アルキル基、C1-6 アルカノイル基、またはベンゾイル基であり)、または、それぞれの基の $-C(Ra')=N-Ra$ の部分において、

【化 6】



を形成してもよい。

【0061】

[1-3] 式 (I) の化合物において、B は

[1-3-a] 単結合、カルボニル基、 $-S(O)_x-$ (とりわけ x は 0~2 であり、好ましくは 2 であり)、もしくは置換 (とりわけハロゲン化されていてもよい C1-6 アルキル基もしくはハロゲン化されていてもよい C1-6 アルコキシ基で置換) されていてもよい C1-2 アルキレン基であり、

[1-3-b] 好ましくは、単結合、カルボニル基、 $-SO_2-$ であり、

[1-3-c] より好ましくは単結合である。

【0062】

[1-4] 式 (I) の化合物において、D が、

[1-4-a] 水素原子であるか、基 $-CO-R_5$ (R_5 は水素原子もしくは置換基である) であるか、または、置換 (好ましくは後述する R_{15} により置換) されていてもよい C1-6 アルキル基である。

【0063】

R_5 は、好ましくは、水素原子、ヒドロキシ基、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、C1-6アルコキシカルボニルアルキル基、あるいは、C1-6アルキル、C1-6アルコキシ、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェノキシ基、同ベンジルオキシ基、または、置換されていてもよいアミノ基とりわけ基- NR_6 R_7 （ここで R_6 および R_7 は同一もしくは異なって、水素原子、C1-6アルキル、C4-7シクロアルキル、C2-6アルケニル、あるいは R_6 と R_7 とはそれらが結合している窒素原子といっしょになって5~7員の複素環を形成するが当該複素環は更にN, S, Oから選ばれるヘテロ原子を1~2個含有していてもよい）であるが、これらの置換基 R_5 は更に、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシル、C1-6アルコキシカルボニル、オキソ、C1-6アルキル、ヒドロキシ-C1-6アルキル、C1-6アルコキシ-C1-6アルキル、カルボキシC1-6アルキル、C1-6アルキル-C1-6アルコキシカルボニル、カルバモイルC1-6アルコキシから選ばれる基で置換されていてもよい。

【0064】

[1-4-b] より好ましくは、Dは、水素原子または、

1) カルボキシル基、C1-6アルキルカルボニル基、C1-6アルコキシカルボニル基、C1-6アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基あるいは、C1-6アルキル、C1-6アルコキシ、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェノキシカルボニル基もしくは同ベンジルオキシカルボニル基から選ばれる基であるか、

2) モノ-もしくはジ-C1-6アルキル置換されていてもよいカルバモイル基、C1-6アルコキシカルバモイル基、C1-6アルコキシカルボニルアルキルカルバモイル基、オキソ、ヒドロキシ、アミノおよびカルボキシルで置換されていてもよい環状アミノカルボニル基（とりわけピロリジン-1-イルカルボニル基、ピペリジン-1-イルカルボニル、ピペラジン-1-イルカルボニル、4-モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、1,1-ジオキソ-4-チオモルホリノカルボニル）、或いは、N-フェニルカルバモイル基もしくは式- $CONH(CH_2)_p S(O)_q R_{10}$ または- $CONH(CH_2)_t NR_{11}R$

R_{12} で示される基から選ばれる基（式中 R_{10} 、 R_{11} および R_{12} は独立に水素原子、C1-6アルキル基、フェニル基、C1-6アルキルフェニル基、 p は0~4の整数、 q は0~2の整数、 t は1~4の整数である）であるか、または、

3) R_{15} で置換されていてもよいC1-6アルキル基（好ましくはメチル、エチル）である（ R_{15} はカルボキシル基、C1-6アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、C1-6アルコキシ基、C1-6アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノーもしくはジ-置換C1-6アルキルアミノ基、C1-6アルカノイルアミノ基、C1-6アルキルスルホニルアミノ基、オキソ、ヒドロキシ、アミノおよびカルボキシルで置換されていてもよい5~6員の環状アミノ基（とりわけピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、4-モルホリノ、チオモルホリノ、1,1-ジオキソ-4-チオモルホリノ）あるいはN-ヒドロキシイミノ基（アルドキシム基）を表す）。

【0065】

[1-4-c] 更に好ましくは、Dは水素原子、

1) カルボキシル基、C1-2アルキルカルボニル基、C1-2アルコキシカルボニル基、C1-2アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基から選ばれる基であるか、あるいは、C1-2アルキル、C1-2アルコキシ、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェノキシカルボニル基もしくは同ベンジルオキシカルボニル基から選ばれる基であるか

2) モノーもしくはジ-C1-2アルキル置換されていてもよいカルバモイル基、C1-2アルコキシカルバモイル基、C1-2アルコキシカルボニルアルキルカルバモイル基、オキソ、ヒドロキシ、アミノおよびカルボキシルで置換されていてもよい環状アミノカルボニル基（とりわけピロリジン-1-イルカルボニル基、ピペリジン-1-イルカルボニル、ピペラジン-1-イルカルボニル、4-モルホリノカルボニル基、チオモルホリノカルボニル基、1,1-ジオキソ-4-チオモルホリノカルボニル基）または、

3) R_{15}' で置換されていてもよいメチル基もしくはエチル基である（ R_{15}' は、カルボキシル基、C1-2アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、C1-2アルコキシ基、C1-3アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノーもしくはジ-

—置換C1-2アルキルアミノ基、C1-2アルカノイルアミノ基、オキソ、ヒドロキシ、アミノおよびカルボキシルで置換されていてもよいピロリジン-1-イル基、同ピペリジン-1-イル基、同ピペラジン-1-イル基、同4-モルホリノ基、同チオモルホリノ基もしくは同1, 1-ジオキソ-4-チオモルホリノ基を表す) が好ましい。

【0066】

[1-5] 式(I)において、Xは、

[1-5-a] A'-B'-で置換されていてもよいメチン基(A'はAの定義から、B'はBの定義から選択される基を表す)、または窒素原子であり、

[1-5-b] 好ましくは、メチン基もしくは窒素原子であり、

[1-5-c] より好ましくは窒素原子である。

【0067】

[1-6] 式(I)において、Yは、

[1-6-a] 酸素原子、 $-S(O)_y-$ (yは0~2の整数であり)、置換されていてもよいイミノ基($-NH-$)であり、イミノ基の置換基としては、上述

[1-4] のDとして説明された、1) $-CO-R_5$ (R_5 は上述の定義から選択される基である)、2) R_{15} で置換されていてもよいC1-6アルキル基(R_{15} は上述の定義から選択される基である)、3) C1-6のアルキル、C1-6アルコキシもしくはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、あるいは4) N-オキシド基である。

【0068】

[1-6-b] 好ましくは、Yは酸素原子が好ましく、

[1-6-c] 次いで $-S(O)_y-$ (yは0~2の整数であり、とりわけ0であり) が好ましく、もしくは

[1-6-d] 置換されてもよいイミノ基($-NH-$)が好ましく、好ましい置換基としては、メチル基が挙げられる。

【0069】

[1-7] 式(I)において、Zは、

[1-7-a] メチレン基、カルボニル基、チオカルボニル基であり、

[1-7-b] 好ましくは、カルボニル基である。

【0070】

[1-8] 式 (I) において、Tは、

[1-8-a] $-S(O)_z-$ (z は0、1、2から選択される整数であり、とりわけ2であり)、カルボニル基、置換(とりわけハロゲン化されていてもよいC1-6アルキル基もしくはハロゲン化されていてもよいC1-6アルコキシ基で置換)されていてもよいC1-2のアルキレン基であり、

[1-8-b] 好ましくは、 $-SO_2-$ もしくは $-CH_2-$ である。

【0071】

[1-9] 式 (I) において、 l 、 m 、 n 、は、

[1-9-a] それぞれ独立に0、1、2から選択される整数であり、但し l 、 m は同時に0ではなく、

[1-9-b] より好ましくは、 l が1、 m が0もしくは1、 n は1である。

【0072】

[1-10] 式 (I) において、 r は0もしくは1である。また、点線と実線とで表される結合は、 r が1のときは単結合、 r が0のときは単結合もしくは二重結合を表わす。

【0073】

[1-11] Xを含む環、Yを含む環、Zを含む環のそれぞれの環における置換基としては、オキソ基($=O$)、ヒドロキシイミノ基($=N\sim OH$)、アルコキシイミノ基($=N\sim OR_i$: R_i は置換基(好ましくはハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシから選ばれる基)で置換されていてもよいC1-6アルキル基)である他、[1-4]のDで示される基が例示されるが、好ましくはオキソ基、ヒドロキシ基、カルボキシル基、ハロゲン原子、C1-6のアルキル基、C2-6のアルケニル基、C2-6のアルキニル基が挙げられる。C1-6のアルキル基、C2-6のアルケニル基、C2-6のアルキニル基については、これらが更に置換基RI(RIは、C1-6のアルコキシ、C1-6のアルコシカルボニル、カルボキシル、C1-6アルキルでモノもしくはジ置換されていてもよいカルバモイル、ハロゲン、C1-6アルキル、ハロゲン化C1-6アルキル、C1-6

アルキルでモノもしくはジ置換されていてもよいアミノ、C2-6アルケノイルアミノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、アミジノから選ばれる基を表す)で置換されていても良い。とりわけ好ましくは、オキソ基、C1-6のアルコキシ基、もしくはカルボキシ基が挙げられる。

【0074】

好ましくは、

[1-11-a] Xを含む環の置換基としては、オキソ基、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシアルキル基が好ましく、

[1-11-b] Yを含む環の置換基としては、オキソ基、ヒドロキシイミノ基、置換アルコキシイミノ基(=N~OR_i: R_iは置換基(好ましくはハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシから選ばれる基))で置換されていても良いC1-6アルキル基)が好ましく、[1-11-c] Zを含む環の置換基としては、オキソ基、ヒドロキシイミノ基、置換アルコキシイミノ基(=N~OR_i: R_iは置換基(好ましくはハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシから選ばれる基))で置換されていても良いC1-6アルキル基)が好ましく、置換の位置としては、Zとして規定されるカルボニルをヒドロキシイミノ基、置換アルコキシイミノ基に変換したものも含まれる。

【0075】

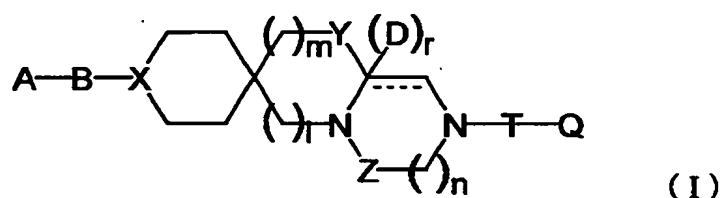
式(I)の化合物において、好ましい化合物は、上記[1-1]~[1-11]の任意の組み合わせによって設定しうる。具体的な組み合わせをもった化合物の例としては、[1-12]に例示される。

【0076】

[1-12]

式(I)において、

【化 7】



Qが、(1) C₁-10アルキル基、(2) C₂-6アルケニル基、(3) C₂-6アルキニル基、(4) C₃-9シクロアルキル基、(5) C₃-6のシクロアルケニル基、(6) C₄-6シクロアルカジエニル基、(7) C₆-14アリール基、(8) 炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子から選択されるヘテロ原子1~4個を含むところの(i) 5~6員の単環式芳香族複素環基、(ii) 8~12員の縮環式芳香族複素環基、(iii) 3~8員の飽和もしくは不飽和非芳香族複素環基の何れかの複素環基であり、上記(1)~(8)のそれぞれの基は、置換されていないかまたは以下の(a)~(g)から選択されるクラスの置換基で任意に1~5個置換されていてもよく、

(a) C1-6アルキル基もしくはC6-14アリール基でありこれらは更に置換基R_I (R_Iは、C1-6のアルコキシ基、ハロゲン、C1-6アルキル基、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基もしくはアミジノ基を表す)で置換されていてもよく、

(b) 炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子から選択されるヘテロ原子1～4個を含むところの (i) 5～6員の単環式芳香族複素環基、(ii) 8～12員の縮環式芳香族複素環基、(iii) 3～8員の飽和もしくは不飽和芳香族複素環基の何れかの複素環基であり、これらの各々の複素環基は更に、置換基R^{II} (R^{II}は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、C₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルカノイル基もしくはベンゾイル基を表す) で置換されていてもよく、

(c) 置換基 RIII (RIII は、C1-6アルキル基、C1-6アルカノイル基、ベンゾイル基もしくはハロゲン化されていてもよいC1-6アルコキシカルボニル基、C1-6アルキルイミドイル基、ホルムイミドイル基もしくはアミジ

ノ基を表す) から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、

(d) イミドイル基、アミジノ基、ヒドロキシ基もしくはチオール基であり、これらの各々の置換基は更に、C1-6アルキル基、C1-6アルカノイル基、ベンゾイル基もしくはハロゲン化されていてもよいC1-6アルコキシカルボニル基から選ばれる基で置換されていてもよい、

(e) ハロゲン原子、シアノ基もしくはニトロ基、

(f) カルボキシル基、C1-6アルコキシカルボニル基、C7-12アリーロキシカルボニル基もしくはC6-10アリール-C1-4アルコキシカルボニル基であり、これらのアリール基は更に置換基RIV (RIVは、ヒドロキシ、上記(c)の置換基RIII から選ばれる基で1-2個まで置換されていてもよいアミノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、1-5個のハロゲン原子で置換されていてもよいC1-6アルキル基、もしくは1-5個のハロゲン原子で置換されていてもよいアルコシキ基を表す) で置換されていてもよい、

(g) -CO-RVであり、RVは、C1-6アルキル基、C3-6シクロアルキル基、C6-10アリール基、C7-10アラルキル基もしくは複素環基を表し、当該複素環基は炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子から選択されるヘテロ原子1-4個を含むところの(i) 5-6員の単環式芳香族複素環基、(ii) 8-12員の縮環式芳香族複素環基、(iii) 3-8員の飽和もしくは不飽和非芳香族複素環基の何れかの複素環基であり、

Tが、-S(O)_z- (zは0-2の整数であり、とりわけ2であり)、カルボニル基、置換(とりわけハロゲン化されていてもよいC1-6アルキル基もしくはハロゲン化されていてもよいC1-6アルコキシ基で置換) されていてもよいC1-2のアルキレン基であり、好ましくは、-SO₂-もしくは-CH₂-であり、

Aが、水素原子または、

(1) 炭素原子以外に1-4個の窒素原子か1-3個の酸素原子もしくは硫黄原子を含みうる5-6員の芳香族もしくは非芳香族の複素単環基であり、

これらの環は、更に以下の(a)~(d)の置換基で置換されていてもよく、

(a) ハロゲン原子、(b) アミノ基、(c) ハロゲン、アミノ、カルボキシ

ルもしくはヒドロキシからなる置換基で置換されていてもよいC1-6アルキル基、(d)カルボキシ基、C1-6アルコキシカルボニル基、C7-12アリールオキシカルボニル基、C1-6アリール-C1-4アルコキシカルボニル基、これらのアリールは更に置換基RIV(RIVは、ヒドロキシ、置換基RII(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、C1-6アルキル、C1-6アルカノイルもしくはベンゾイルから選ばれる基)で1~2個まで置換されていてもよいアミノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、1~5個のハロゲンで置換されていてもよいC1-6アルキル基、もしくは1~5個のハロゲン原子で置換されていてもよいアルコキシ基を表す)で置換されていてもよく、

(2) C1-10アルキル基もしくはC6-14アリール基で1~2個置換されていてもよいアミノ基、もしくは、

(3) 基: $-N(Ra'')-C(Ra')=N-Ra$ または 基: $-C(Ra')=N-Ra$ であり、

Ra'' は水素原子もしくはC1-6アルキル基であり、

Ra' は水素原子、C1-6アルキル基、C1-6アルカノイル基、ベンゾイル基、C1-6アルキル、C1-6アルカノイルもしくはベンゾイルから選ばれる基で1~2個置換されていてもよいアミノ基、またはC1-6アルコキシ基であり、

Ra は水素原子、C1-6アルキル基、C1-6アルカノイル基、またはベンゾイル基であり、

またはそれぞれの $-C(Ra')=N-Ra$ の部分が、

【化8】



を形成してもよく、

Bが、単結合、 $-SO_2-$ もしくは置換されていてもよいC1-2アルキレンであり、

Dが、水素原子、基 $-CO-R_5$ (R_5 は水素原子もしくは置換基である) または、置換 (このましくは後述する R_{15} により置換) されていてもよい C1-6 アルキル基である。 R_5 は、好ましくは、水素原子、ヒドロキシ、C1-6 アルキル、C1-6 アルコキシ、C1-6 アルコキシカルボニルアルキル、または置換されていてもよいアミノ基とりわけ基 $-NR_6R_7$ (ここで R_6 および R_7 は同一もしくは異なって、水素原子、C1-6 アルキル、C4-7 シクロアルキル、C2-6 アルケニルあるいはそれらが結合している窒素原子といっしょになって 5~7 員の複素環を形成するが当該複素環は更に N, S, O から選ばれるヘテロ原子を 1~2 個含有していてもよい) であるがこれらの置換基 R_5 は更に、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシル、C1-6 アルコキシカルボニル、オキソ、C1-6 アルキル、ヒドロキシ-C1-6 アルキル、C1-6 アルコキシ-C1-6 アルキル、カルボキシ-C1-6 アルキル、C1-6 アルキル-C1-6 アルコキシカルボニル、カルバモイル-C1-6 アルコキシから選ばれる基で置換されていてもよい。

【0077】

より好ましくは D は、水素原子または、

1) カルボキシル基、C1-6 アルキルカルボニル基、C1-6 アルコキシカルボニル基、C1-6 アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基から選ばれる基であるか、

2) モノ-もしくはジ-C1-6 アルキル置換されていてもよいカルバモイル基、C1-6 アルコキシカルバモイル基、C1-6 アルコキシカルボニルアルキルカルバモイル基、オキソ、ヒドロキシ、アミノおよびカルボキシルで置換されていてもよい環状アミノカルボニル基 (とりわけピロリジン-1-イルカルボニル基、ピペリジン-1-イルカルボニル、ピペラジン-1-イルカルボニル、4-モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、1,1-ジオキソ-4-チオモルホリノカルボニル)、或いは、N-フェニルカルバモイル基もしくは式 $-CONH(CH_2)_pS(O)_qR_{10}$ または $-CONH(CH_2)_tNR_{11}R_{12}$ で示される基から選ばれる基 (式中 R_{10} 、 R_{11} および R_{12} は独立に水素原子、C1-6 アルキル基、フェニル基、C1-6 アルキルフェニル基、 p は 0~4 の

整数、 q は0～2の整数、 t は1～4の整数である)であるか、または、

3) R_{15} で置換されていてもよいC1-6アルキル基(好ましくはメチル、エチル)である(R_{15} はカルボキシ基、C1-6アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、C1-6アルコキシ基、C1-6アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノ-もしくはジ-置換C1-6アルキルアミノ基、C1-6アルカノイルアミノ基、C1-6アルキルスルホニルアミノ基、オキソ、ヒドロキシ、アミノおよびカルボキシルで置換されていてもよい5～6員の環状アミノ基(とりわけピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、4-モルホリノ、チオモルホリノ、1,1-ジオキソ-4-チオモルホリノ)あるいはN-ヒドロキシイミノ基(アルドキシム基)を表す)。

【0078】

XがCHもしくはNであり、

Yが、酸素原子、 $-S(O)_y-$ (y は0～2の整数、とりわけ0である)もしくは置換されてもよいイミノ基($-NH-$)であり、

Zがメチレン基、カルボニル基もしくはチオカルボニル基(とりわけカルボニル基)であり、

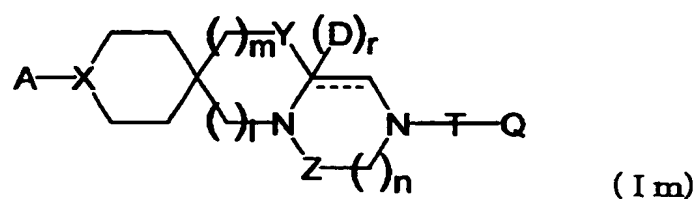
1、 m 、 n はそれぞれ独立に0、1、2から選択される整数であり、但し1、 m は同時には0ではなく、 r は0もしくは1の整数であり、点線と実線で表される結合は、 r が1のときは単結合、 r が0のときは単結合もしくは二重結合を表す。

【0079】

[1-13]

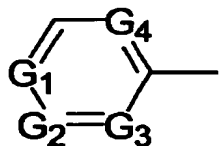
更に上記の範囲において、より好ましい化合物例として式(I m)の化合物が挙げられる。

【化9】



式 (Im) において、X, Y, Z, D, Q, T, l, m, n, r の定義は [1-12] の定義と同じであり、A が、炭素原子以外に 1~4 個の窒素原子か 1~3 個の酸素原子もしくは硫黄原子を含みうる 6 員の芳香族の複素単環基 (とりわけ

【化 10】



であり)

ここで、 G_1 , G_2 , G_3 , G_4 は独立に CH または N であり、少なくとも 1 つが N であるものが好ましい。より好ましくは G_1 が N で、 G_2 , G_3 , G_4 が CH であるもの； G_2 が N で、 G_1 , G_3 , G_4 が CH であるもの； G_3 が N で、 G_1 , G_2 , G_4 が CH であるもの； G_1 , G_2 が N で、 G_3 , G_4 が CH であるもの； G_1 , G_3 が N で、 G_2 , G_4 が CH であるもの； G_1 , G_2 , G_4 が N で、 G_3 が CH であるもの； G_1 , G_3 , G_4 が N で、 G_2 が CH のものであり、さらには、 G_1 が N であり、 G_2 , G_3 , G_4 が CH であるもの； G_1 , G_3 が N であり、 G_2 , G_4 が CH であるもの； G_1 , G_3 , G_4 が N で、 G_2 が CH であるものがより好ましい。

【0080】

より具体的には 4-ピリジル、3-ピリジル、2-ピリジル、4-ピリミジニル、3-ピリミジニル、4-ピリダジニルが挙げられる。とりわけ好ましくは、4-ピリジル、4-ピリミジニルである。

なお、上記のいずれの $G_1 \sim G_4$ の N においても N-オキシドを形成しうるが、 G_1 の N-オキシドが好ましい (とりわけ少なくとも G_1 が N であるものが好ましく)。また、いずれの環も上述の A の置換基 (a) ~ (d) で任意に 1~2 個置換されていてもよい。

とりわけ A として、無置換もしくは、ハロゲン原子、アミノ基、メチル基、エチル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシメチル基で 1 つ置換された 4-ピリジル基が好ましい。

【0081】

[1-14]

更に上記の範囲において、より好ましい式 (Im) の例として以下が挙げられる。

式 (Im) において、X, Y, Z, D, T, l, m, n, r の定義は [1-12] の定義と同じであり、A は [1-13] の定義と同じであり、

Q が、(1) C1-10 アルキル基、(2) C3-9 シクロアルキル基、(3) フェニル基、(4) 炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子から選択されるヘテロ原子 1~4 個を含むところの 5~6 員の単環式芳香族複素環基であるものが好ましい。

上記 (1) ~ (4) のそれぞれの基は、置換されていないかまたは以下の (a) ~ (g) から選択されるクラスの置換基で任意に 1~5 個置換されていてもよく、

(a) C1-6 アルキル基もしくは C6-14 アリール基でありこれらは更に置換基 RI (RI は、C1-6 のアルコキシ基、ハロゲン、C1-6 アルキル基、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基もしくはアミジノ基を表す) で置換されていてもよく、

(b) 炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子から選択されるヘテロ原子 1~4 個を含むところの (i) 5~6 員の単環式芳香族複素環基、(ii) 8~12 員の縮環式芳香族複素環基、(iii) 3~8 員の飽和もしくは不飽和非芳香族複素環基の何れかの複素環基であり、これらの各々の複素環基は更に、置換基 RII (RII は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、C1-6 アルキル基、C1-6 アルカノイル基もしくはベンゾイル基を表す) で置換されていてもよく、

(c) 置換基 RIII (RIII は、C1-6 アルキル基、C1-6 アルカノイル基、ベンゾイル基もしくはハロゲン化されていてもよい C1-6 アルコキシカルボニル基、C1-6 アルキルイミドイル基、ホルムイミドイル基もしくはアミジノ基を表す) から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、

(d) イミドイル基、アミジノ基、ヒドロキシ基もしくはチオール基であり、

これらの各々の置換基は更に、C1-6アルキル基、C1-6アルカノイル基、ベンゾイル基もしくはハロゲン化されていてもよいC1-6アルコキシカルボニル基から選ばれる基で置換されていてもよい、

(e) ハロゲン原子、シアノ基もしくはニトロ基、

(f) カルボキシル基、C1-6アルコキシカルボニル基、C7-12アリーロキシカルボニル基もしくはC6-10アリール-C1-4アルコキシカルボニル基であり、これらのアリール基は更に置換基RIV (RIVは、ヒドロキシ、上記(c)の置換基RIIIから選ばれる基で1-2個まで置換されていてもよいアミノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、1-5個のハロゲン原子で置換されていてもよいC1-6アルキル基、もしくは1-5個のハロゲン原子で置換されていてもよいアルコシキ基を表す) で置換されていてもよい、

(g) $-CO-RV$ であり、RVは、C1-6アルキル基、C3-6シクロアルキル基、C6-10アリール基、C7-10アラルキル基もしくは複素環基を表し、当該複素環基は炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子から選択されるヘテロ原子1-4個を含むところの(i) 5-6員の単環式芳香族複素環基、(ii) 8-12員の縮環式芳香族複素環基、(iii) 3-8員の飽和もしくは不飽和非芳香族複素環基の何れかの複素環基である。

とりわけQとして、メチル、シクロヘキシル、フェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブromoフェニル、ピリジン-4-イルが好ましい。

【0082】

[1-15]

更に上記の範囲において、より好ましい式(I m)の例として以下が挙げられる。

式(I m)において、X, Y, Z, D, Tの定義は[1-12]の定義と同じであり、Aは[1-13]の定義と同じであり、

1が1であり、mが0であり、nが1であり、rが1であり、Qの定義は[1-14]と同じである化合物が好ましい。

【0083】

[1-16]

更に上記の範囲において、より好ましい式 (I m) の例として以下が挙げられる。

式 (I m) において、Y, D, T の定義は [1-12] の定義と同じであり、A は [1-13] の定義と同じであり、X が N であり、Z がカルボニル基であり、Q の定義は [1-14] と同じである化合物が好ましい。

[1-14] から [1-16] において、とりわけ、D が水素原子、T が $-SO_2-$ もしくは $-CH_2-$ 、Y が酸素原子の化合物がより好ましい。

【0084】

なお、式 (I) の化合物のうち好ましい化合物は、先に化合物名を列記した通りである。

以上の全ての態様において、「化合物」の文言を用いるとき、「その製薬学的に許容される塩」についても言及するものとする。

また、本発明化合物は不斉炭素を有する場合があります、本発明化合物には、幾何異性体、互変異性体、光学異性体などの各種の立体異性体の混合物や単離されたものが含まれる。かかる立体異性体の単離、精製は、優先晶出やカラムクロマトグラフィーを用いた光学分割あるいは不斉合成を通じて当業者が通常の技術により為し得ることができる。

【0085】

本発明化合物 (I) は、酸付加塩を形成する場合がある。また、置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もある。かかる塩としては、製薬学的に許容しうる塩であれば特に限定されないが、具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸類、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、ギ酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マンデル酸等の有機カルボン酸類、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸等の有機スルホン酸類、アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸類等との酸付加塩；ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等のアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノー

ルアミン、ピリジン、リジン、アルギニン、オルニチン等の有機塩基との塩や、アンモニウム塩等が挙げられる。

【 0 0 8 6 】

また、本発明化合物の塩には、モノ塩、ジ塩もしくはトリ塩が含まれる。或いは本発明化合物は側鎖の置換基によっては、酸付加塩と塩基との塩との両方を同時に形成しうる。

更に本発明は、化合物 (I) の水和物、製薬学的に許容可能な各種溶媒和物や結晶多形のもの等も含まれる。なお、当然ながら本発明は、後述実施例に記載された化合物に限定されるものではなく、式 (I) で示されるスピロ結合を有する三環系化合物または製薬学的に許容される塩の全てを包含するものである。

【 0 0 8 7 】

〔製造法〕

本発明の式 (I) ならびに関連化合物は、以下に示される製造法により得ることができる。

以下の〈製造法 1〉、〈製造法 2〉、〈製造法 3〉あるいは〈製造法 4〉、および説明中の式 (I)、式 (I-a)、式 (I-a')、式 (I-a-1)、式 (I-a-2)、式 (I-b)、式 (Ik)、式 (Ik')、式 (II)、式 (II-a)、式 (II-b)、式 (II-c)、式 (II-d)、式 (II-e)、式 (IIk)、式 (II-1)、式 (II-2)、式 (II-3)、式 (II-4)、式 (II-5)、式 (II-6)、式 (II-7)、式 (II-8)、式 (II-9)、式 (II-10)、式 (II-11)、式 (II-12)、式 (III)、式 (III-a)、式 (IIIk)、式 (III-1)、式 (III-2)、式 (III-3)、式 (III-4)、式 (III-5)、式 (IIIk-1)、式 (IIIk-2)、式 (IIIk-3)、式 (IIIk-4)、式 (IIIk-5)、式 (IIIk-6)、式 (IIIk-7)、式 (IIIk-8)、式 (IIIk-9)、式 (IV)、式 (V) あるいは式 (VI) で表される化合物またはその塩、さらに式中における A、B、D、Q、T、X、Y、Z、l、m、n、r の定義は、特に断らない限り、式 (I) の各々に記載された先の定義と同一である。また上記の各化合物の側鎖もしくは環中のアルキレン基については式 (I) に関して定義される置換基を有していても良い。

【0088】

また、製造法中におけるWの定義は、ハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等の脱離基、あるいはアルコール、アルコキシ基等の交換可能な置換基を表す。Jの定義は、例えばp-メトキシベンジル基などのチオール保護基を表す。式(Ik)～式(IIIk-9)等のkが付された中間体化合物のP₁およびP₂は、各々独立に水素原子あるいはイミノ基(—NH—)の保護基を表す。イミノ基(—NH—)の保護基としては、例えばベンジル基等のアラルキル基、アセチル基等のアシル基、ベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基などのアルコキシカルボニル基などが挙げられる。また、P₁、P₂がイミノ基(—NH—)の保護基である場合には、保護基の種類や脱保護の条件を選択する事により各々独立にあるいは同時に脱保護することが可能であり、また、必要に応じて前述した保護基等の再導入も可能である。

【0089】

製造法中の反応条件については、特に断らない限り、以下の如きとする。反応温度は、-78℃から溶媒が還流する温度の範囲であり、反応時間は、反応が十分進行する時間である。また、反応に関与しない溶媒とは、例えばトルエン、ベンゼンなどの芳香族炭化水素溶媒、水、メタノール、DMF、DMSOなどの極性溶媒、トリエチルアミン、ピリジンなどの塩基性溶媒、クロロホルム、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタンに代表されるハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、もしくはこれらの混合溶媒であるが、反応条件により適宜選択される。塩基とは、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、あるいはトリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジアルキルアニリン、リチウムジイソプロピルアミド等の有機塩基であり、酸とは、塩酸、硫酸等の鉱酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸である。ただし、上記に記載したものに必ずしも限定されるわけではない。

【0090】

本発明化合物である式(I)で代表される化合物およびその塩の合成は、文献公知または市販の化合物から容易に製造することが可能である式(II)、式(II

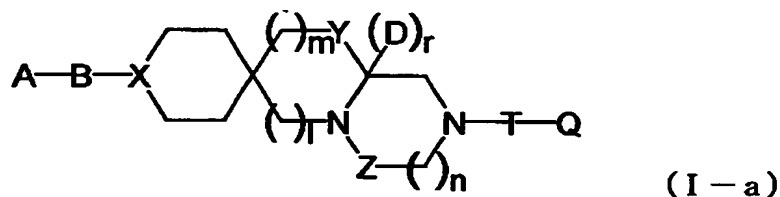
k)、式(III)、式(IIIk)、式(III-3)、式(IIIk-4)、式(IIIk-6)、式(IV)、式(V)あるいは式(VI)で表される化合物またはその塩から<製造法1>、<製造法2>、<製造法3>あるいは<製造法4>により製造することができる。

【0091】

以下に製造方法を説明するが、本発明はこの方法に何ら限定されるものではない。

<製造法1>

【化11】

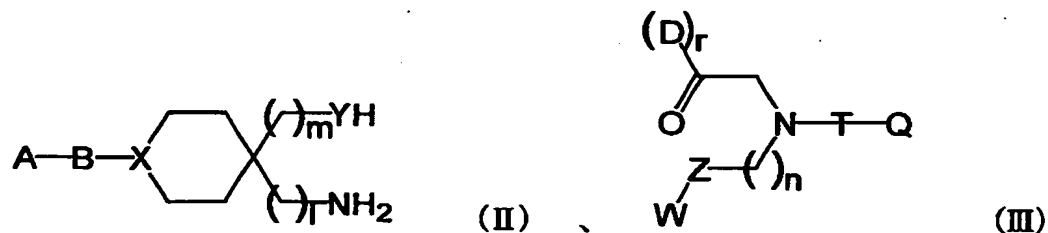


(式中におけるA、B、D、Q、T、X、Y、Z、l、m、nの定義はおおよび各アルキレン鎖の置換については前記と同一であり、rは1である。)で表される化合物またはその塩は、以下の方法により製造される。

【0092】

市販品あるいは市販品より容易に誘導可能な式(II)および式(III)

【化12】



(各式中におけるA、B、D、Q、T、X、Y、l、m、n、Wの定義および各アルキレン鎖の置換については前記と同一であり、rは1である。また、Zはカルボニル基あるいはチオカルボニル基を表す)で表される化合物またはその塩を用い、文献公知の方法、例えば[ジャーナル オブ メディシナル ケミストリ

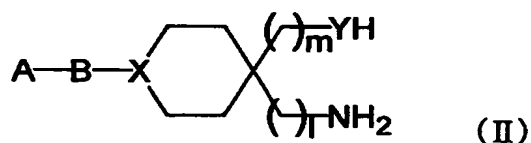
— (Journal of Medicinal Chemistry) 第19巻、436頁、1976年]、[ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサエティ (Journal of American Chemical Society) 第107巻、7776頁、1985年]、または[ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (Journal of Organic Chemistry) 第63巻、1732頁、1998年]などに記載された方法に準じて、好ましくはトルエンを溶媒として、酸触媒存在下あるいは非存在下、好ましくは非存在下に反応を行う。0℃から溶媒が還流する温度で、好ましくは還流温度で、反応が十分進行する時間、好ましくは2時間から6時間で反応を行い、式(I-a)で表される化合物またはその塩を製造することができる。また、置換基Zは、必要に応じて公知の方法、例えば[新実験化学講座 14 有機化合物の合成と反応 [II I]、1817頁、1978年、丸善]などに記載された方法に準じて、カルボニル基とチオカルボニル基間の相互変換、あるいはメチレン基へも変換され得る。

【0093】

次に、原料化合物である式(II)および式(III)の代表的な製造法を以下に示す。

<1>式(II)の製造法

【化13】



(式中におけるA、B、X、Y、l、mの定義および各アルキレン鎖の置換については前記と同一である)

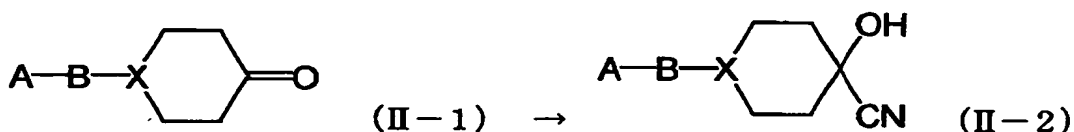
【0094】

1-1) l=1、m=0である場合

YがO(酸素原子)の場合には、例えば次に示す製造法が挙げられる。

<工程II-1-1>

【化 14】



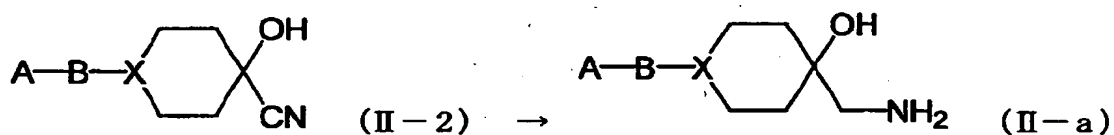
市販品あるいは市販品より容易に誘導可能な式 (II-1) の化合物またはその塩を用い、文献公知の方法、例えば〔新実験化学講座 14 有機化合物の合成と反応 [III]、1455 頁、1978 年、丸善〕などに記載された方法に準じて、式 (II-2) で表される化合物またはその塩を製造することができる。

【0095】

<工程 II-1-2>

次に、<工程 II-1-1> で得られた式 (II-2) で表される化合物またはその塩を用い、文献公知の方法、例えば〔新実験化学講座 14 有機化合物の合成と反応 [III]、1332 頁、1978 年、丸善〕などに記載された方法に準じて還元反応を行うことにより、式 (II-a) で表される化合物またはその塩を製造することができる。

【化 15】



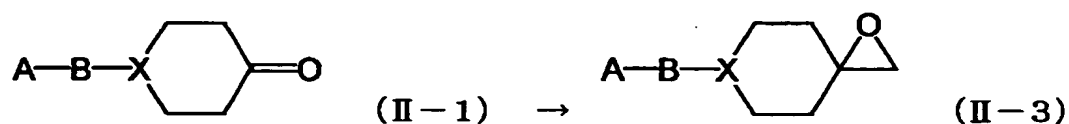
【0096】

次に、式 (II-a) で表される化合物またはその塩を製造するための別法を示す。

<工程 II-2-1>

式 (II-1) で表される化合物またはその塩を用い、文献公知の方法、例えば〔新実験化学講座 14 有機化合物の合成と反応 [I]、594 頁、1977 年、丸善〕などに記載された方法に準じて、式 (II-3) で表される化合物またはその塩を製造することができる。

【化 16】



【0097】

<工程II-2-2>

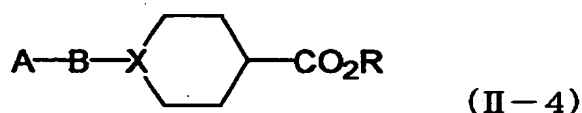
次に、<工程II-2-1>で得られた式 (II-3) で表される化合物またはその塩を用い、文献公知の方法、例えば [シンセシス (Synthesis)、629頁、1984年] などに記載された方法に準じて、式 (II-a) で表される化合物またはその塩を製造することができる。

【0098】

また、YがS（イオウ原子）の場合には、例えば次に示す製造法が挙げられる。

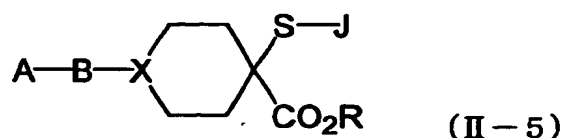
<工程II-3-1>

【化 17】



市販品あるいは市販品より容易に誘導可能な式 (II-4) の化合物またはその塩（Rはメチル、エチル、プロピル、t-ブチル等のC1-6アルキル基あるいはベンジル基等のアラルキル基に代表される炭化水素基）を用い、文献公知の方法、例えば [JP09510700] などに記載された方法に準じて、式 (II-5) で表される化合物またはその塩を製造することができる。

【化 18】



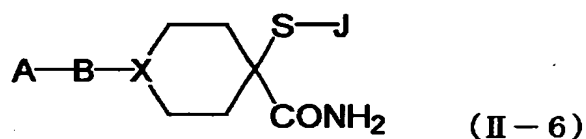
（式中におけるRは (II-4) のRと同一、Jは、例えばp-メトキシベンジル基などの保護基を表す）

【0099】

<工程II-3-2>

次に、<工程II-3-1>で得られた式 (II-5) で表される化合物またはその塩と、アンモニアあるいは保護されていてもよいアミンを用いて、通常のアミド形成反応を行うことにより、式 (II-6) で表される化合物またはその塩を製造することができる。

【化19】

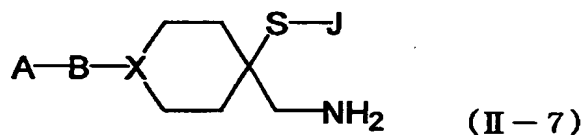


【0100】

<工程II-3-3>

次に、<工程II-3-2>で得られた式 (II-6) で表される化合物またはその塩を用い、文献公知の方法、例えば [新実験化学講座14 有機化合物の合成と反応 [III]、1332頁、1978年、丸善] などに記載された方法に準じて還元反応を行うことにより、式 (II-7) で表される化合物またはその塩を製造することができる。

【化20】

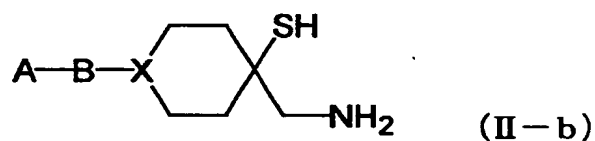


【0101】

<工程II-3-4>

次に、<工程II-3-3>で得られた式 (II-7) で表される化合物またはその塩を用い、通常のコール保護基の脱保護反応を行うことにより、式 (II-b) で表される化合物またはその塩を製造することができる。

【化 2 1】



【0102】

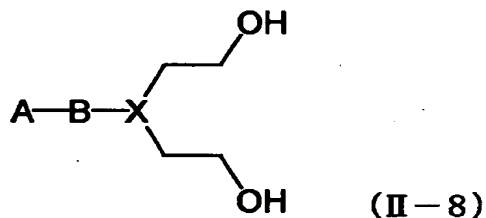
1-2) 1=0、1、2、m=1、2である場合

YがO（酸素原子）の場合には、例えば次に示す製造法が挙げられる。

<工程II-4-1>

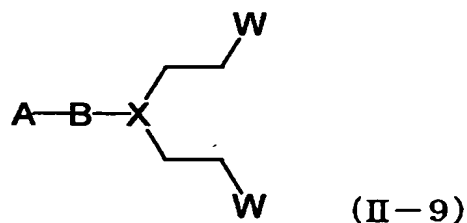
市販品あるいは市販品より容易に誘導可能な式（II-8）の化合物またはその塩

【化 2 2】



を用い、文献公知の方法、例えば〔新実験化学講座14有機化合物の合成と反応
[I]、331頁、1977年、丸善〕などに記載された方法に準じて反応を行うことにより、式（II-9）で表される反応性誘導体またはその塩を製造することができる。

【化 2 3】



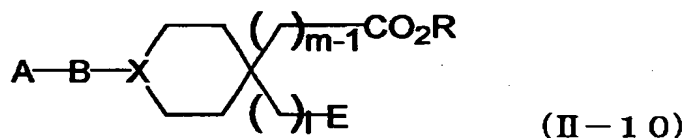
【0103】

<工程II-4-2>

次に、<工程II-4-1>で得られた式（II-9）で表される化合物またはそ

の塩を用い、反応に関与しない溶媒中、塩基存在下、シアノ酢酸エチル、ニトロ酢酸エチル、マロン酸エチルモノアミドあるいはシアノプロピオン酸エチルなどの活性メチレン化合物と反応させることにより、式 (II-10) で表される化合物またはその塩を製造することができる。(式中 E は、ニトロ基、シアノ基、アミド基を表す。R は式 (II-4) の R と同一。)

【化 24】

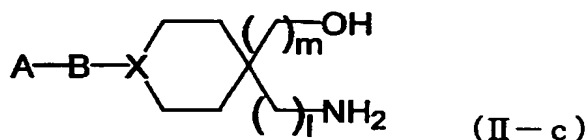


【0104】

<工程 II-4-3>

次に、<工程 II-4-2> で得られた式 (II-10) で表される化合物またはその塩を用い、文献公知の方法、例えば [新実験化学講座 14 有機化合物の合成と反応 [III]、1332 頁、1978 年、丸善] などに記載された方法に準じて還元反応を行うことにより、式 (II-c) で表される化合物またはその塩を製造することができる。

【化 25】



【0105】

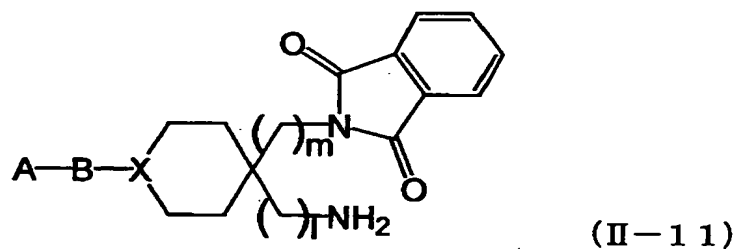
また、Y がイミノ基 (—NH—) の場合には、例えば次に示す製造法が挙げられる。

<工程 II-5-1>

<工程 II-4-3> で得られた式 (II-c) で表される化合物またはその塩を用いて、反応に関与しない溶媒中、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等のリン化合物とアゾジカルボン酸ジエチル (DEAD) に代表されるアゾ

ジカルボン酸エステル類を用いてヒドロキシ基を活性化し、フタルイミドと反応させることにより、式 (II-11) で表される化合物またはその塩を製造することができる。

【化 26】

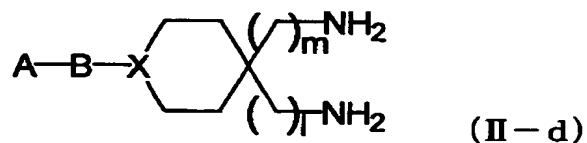


【0106】

<工程II-5-2>

次に、<工程II-5-1>で得られた式 (II-11) で表される化合物またはその塩を用い、脱保護反応を行うことにより、式 (II-d) で表される化合物またはその塩を製造することができる。

【化 27】



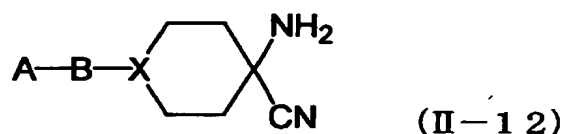
【0107】

また、Yがイミノ基 (-NH-) の場合には、例えば次に示す別法が挙げられる。

<工程II-6-1>

式 (II-2) で表される化合物またはその塩を用い、文献公知の方法、例えば [シンセシス (Synthesis)、832頁、スキーム2、1994年] などに記載された方法に準じて、式 (II-12) で表される化合物またはその塩を製造することができる。

【化 28】

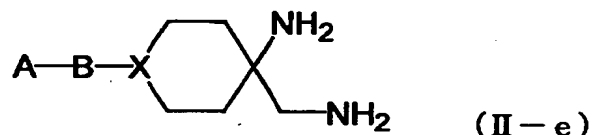


【0108】

<工程II-6-2>

<工程II-6-1>で得られた式 (II-12) で表される化合物またはその塩を用い、<工程II-1-2>に準じて還元反応を行うことにより、式 (II-e) で表される化合物またはその塩を製造することができる。

【化 29】



【0109】

次に、式 (II-12) で表される化合物またはその塩を製造するための別法を示す。

<工程II-6-3>

式 (II-1) で表される化合物またはその塩を用い、文献公知の方法、例えば [DE 4405140 のスキーム 1 (反応 i)] などに記載された方法に準じて、式 (II-12) で表される化合物またはその塩を製造することもできる。

【0110】

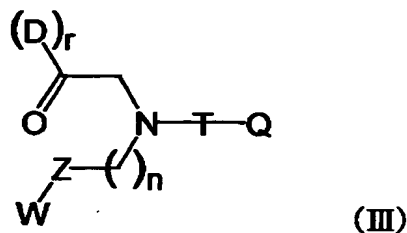
以上の工程において、アルキレン鎖における置換基の導入は、例えば出発原料 (II-1) あるいは (II-8) において対応する置換基を有する市販品を用いるかもしくは一般的な合成方法で各々の出発原料に当該置換基を導入するか、<工程II-4-1>の活性メチレン化合物を適当な置換誘導体に変換して反応させるか、(II-2) あるいは (II-4) のシアノ基をアミド基に還元した後、当該カルボニル基を適宜変換/修飾することにより、或いは、必要に応じ式 (II) の化合物に直接置換基を導入する事により為し得る。

【0111】

好ましい置換基としてのDについてはまた、後述されるDの合成方法に準じて導入されうる。

<2>式(III)の製造法

【化30】

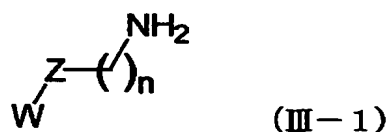


【0112】

<工程III-1-1>

市販品あるいは市販品より容易に誘導可能な式(III-1)で表される化合物またはその塩、

【化31】



(n = 1, 2)

および、市販品あるいは市販品より容易に誘導可能な式(III-2)で表される化合物またはその塩

【化32】



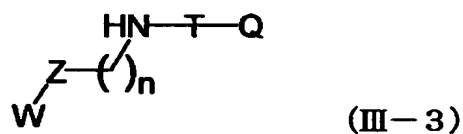
(式中におけるW, Q, Tの定義は前記と同一である)

を用いて縮合反応を行うことにより、式(III-3)で表される化合物またはその塩を製造することができる。例えば、Tがスルホニル基、Wが塩素原子である場合には、トリエチルアミン存在下、塩化メチレン中、0℃から室温にて、好まし

くは室温にて、2時間から12時間で反応を行う。

【0113】

【化33】



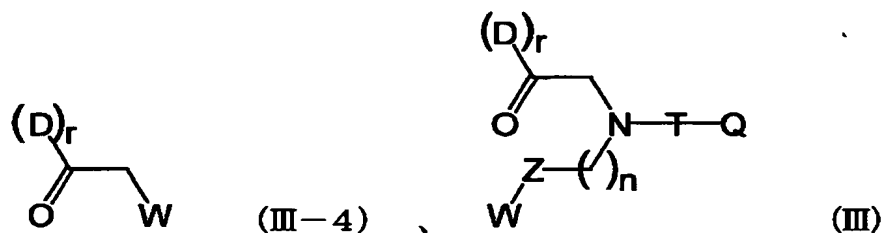
【0114】

<工程III-1-2>

次に、<工程III-1-1>で得られた式(III-3)で表される化合物またはその塩を用い、反応に関与しない溶媒中、塩基存在下、式(III-4)で表されるアルキル化剤と反応させることにより、式(III)で表される化合物またはその塩を製造することができる。

【0115】

【化34】



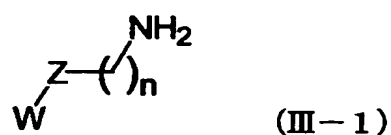
【0116】

次に、式(III)で表される化合物またはその塩を製造するための別法を示す。

<工程III-2-1>

市販品として入手可能な式(III-1)で表される化合物またはその塩、

【化35】

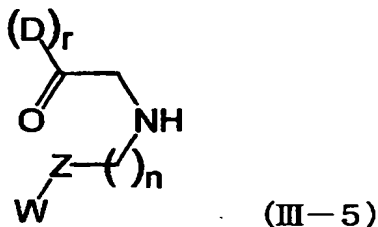


(n=1, 2)

を用い、<工程III-1-2>の方法に準じて反応を行うことにより、式(III-

5) で表される化合物またはその塩を製造することができる。

【化 36】



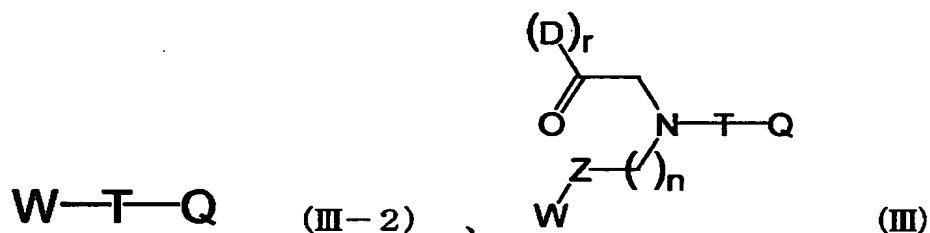
【0117】

<工程III - 2 - 2>

次に、<工程III - 2 - 1>で得られた式(III-5)で表される化合物またはその塩を用い、<工程III - 1 - 1>の方法に準じて、式(III-2)で表される化合物またはその塩を用いて縮合反応を行うことにより、式(III)で表される化合物またはその塩を製造することができる。

【0118】

【化 37】



なお、式(III)中のカルボニル基は、必要に応じて適宜保護されていてもよく、また、適当な段階で当該保護基を除去することもできる。

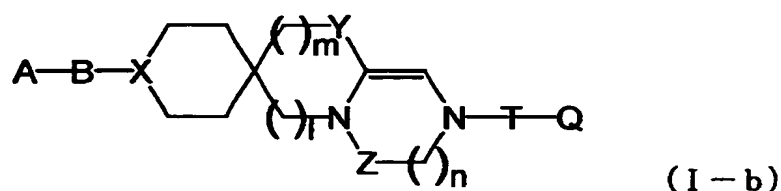
【0119】

また、以上の式(III)の化合物の製造工程において、アルキレン鎖における置換基の導入は、例えば出発原料(III-1)あるいは(III-4)において対応する置換基を有する市販品を用いるかもしくは文献公知の方法で各々の出発原料に当該置換基を導入することができる。

【0120】

<製造法2>

【化 38】



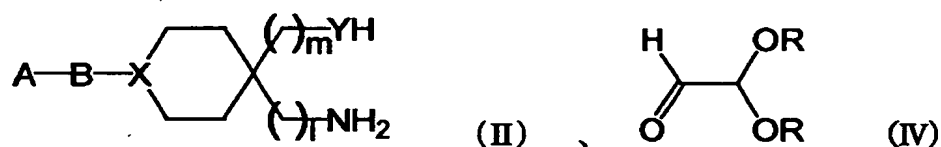
(式中におけるA、B、Q、T、X、Y、Z、l、m、nの定義は前記と同一である)で表される化合物またはその塩は、以下の方法により製造される。

【0121】

<工程1>

<製造法1>で示した方法により用意される式(II)、および市販品あるいは市販品から容易に誘導可能な式(IV)

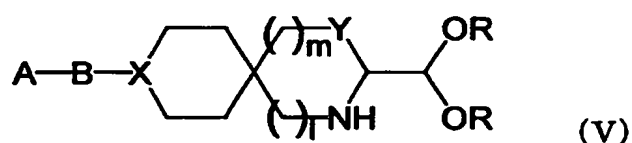
【化 39】



(各式中におけるA、B、X、Y、l、m、アルキレン鎖の置換についての定義は前記と同一である。また、Rは、例えば、水素原子、C1-6アルキル、C1-6アルコキシ、ヒドロキシもしくはハロゲン原子で置換されていても良いC1-6アルキル基(とりわけメチル基、エチル基)、または、2つのRが結合してC1-6アルキル、C1-6アルコキシ、ヒドロキシもしくはハロゲン原子で置換されていても良いC2-4のアルキレン基(とりわけ1,2-エチレン基、1,3-プロピレン基)を形成してもよい)で表される化合物またはその塩を用い、<製造法1>と同様の方法に従って反応を行い、式(V)で表される化合物またはその塩を製造することができる。

【0122】

【化 40】



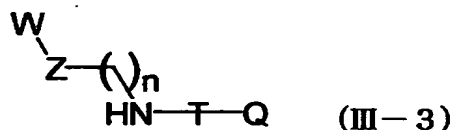
(式中におけるA、B、X、Y、l、m、アルキレン鎖の置換についての定義は前記と同一である。また、Rは、式(IV)におけるRの定義と同一である。)

【0123】

<工程2>

次に、<工程1>で得られた式(V)で表される化合物またはその塩と、<製造法1>で示した方法により用意される式(III-3)

【化 41】



(式中におけるQ、T、W、Z、n、アルキレン鎖の置換についての定義は前記と同一である)で表される化合物またはその塩を用いて反応させることにより、式(VI)で表される化合物またはその塩を製造することができる。

【0124】

式(III-3)で表される化合物あるいはその塩が、Zがカルボニル基あるいはチオカルボニル基であり、Wがハロゲン原子、ヒドロキシ基あるいはアルコキシ基である場合には、通常のペプチドにおけるアミド形成反応を行う。例えばWがヒドロキシ基である場合には、2, 4, 5-トリクロロフェノール、ペンタクロロフェノール、2-ニトロフェノールあるいは4-ニトロフェノール等のフェノール類、またはN-ヒドロキシスクシニイミド、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-エンド-2, 3-ジカルボキシイミドあるいはN-ヒドロキシピペリジン等のN-ヒドロキシ化合物をN, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合試薬の存在下に縮合させ、活性エステル体に変換した後に反応させることが可

能である。

【0125】

また、イソブチルクロロホルメート等のハロゲン化アシル化合物と反応させることによって混合酸無水物を得た後に反応させることも可能である。また、N、N-ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジフェニルリン酸アジドあるいはシアノリン酸ジエチル等のペプチド縮合試薬を単独で用いて反応させることも可能である。

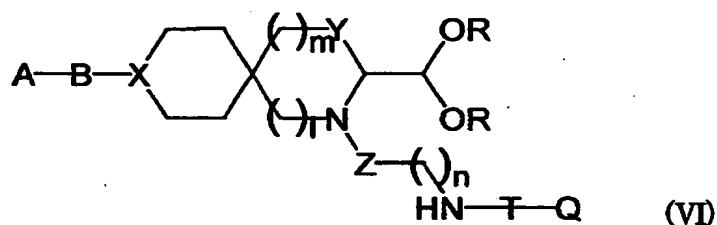
【0126】

また、式(III-3)で表される化合物あるいはその塩が、Zがメチレン基である場合には、反応に関与しない溶媒中、通常のN-アルキル化反応を行うことにより、式(VI)で表される化合物またはその塩を製造することができる。

さらにWがヒドロキシ基である場合には、トリフェニルホスフィンあるいはトリブチルホスフィン等のリン化合物とアゾジカルボン酸ジエチルに代表されるアゾジカルボン酸エステル類を用いて、式(III-3)で表される化合物を活性化した後、反応に関与しない溶媒中で反応を行うことも可能である。

【0127】

【化42】



(式中におけるA、B、Q、T、X、Y、Z、l、m、n、アルキレン鎖の置換についての定義は前記と同一である。また、Rは、式(IV)のRの定義と同一である。)

【0128】

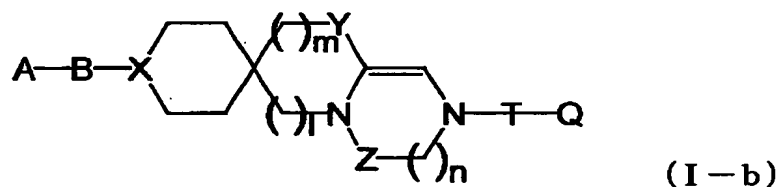
<工程3>

次に、<工程2>で得られた式(VI) (式中におけるA、B、Q、T、X、Y、Z、l、m、n、アルキレン鎖の置換についての定義は前記と同一である。ま

た、Rは式(IV)のRの定義と同一である)で表される化合物またはその塩を用い、文献公知の方法、例えば、[JP09316059]に記載された方法に準じて、反応に関与しない溶媒、好ましくはトルエンを溶媒として、酸触媒存在下、好ましくはp-トルエンスルホン酸存在下に反応を行うことにより、式(I-b)で表される化合物またはその塩を製造することができる。反応温度は70℃から80℃であることが好ましく、反応時間は1時間から2時間であることが好ましい。また、置換基Zは、必要に応じて公知の方法、例えば[新実験化学講座14有機化合物の合成と反応[III]、1817頁、1978年、丸善]などに記載された方法に準じて、カルボニル基とチオカルボニル基間の相互変換、あるいはメチレン基へも変換され得る。

【0129】

【化43】



(式中におけるA、B、Q、T、X、Y、Z、l、m、nの定義は前記と同一である)

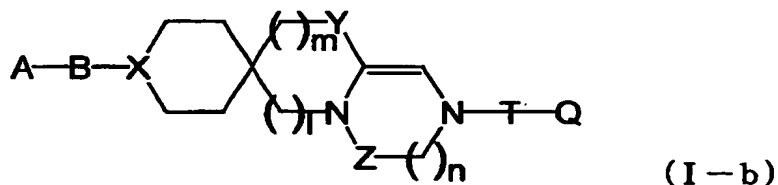
【0130】

<製造法3>

以下に、式(I-a)で表される化合物またはその塩を製造するための別法を示す。

<製造法2>で得られた式(I-b)

【化44】

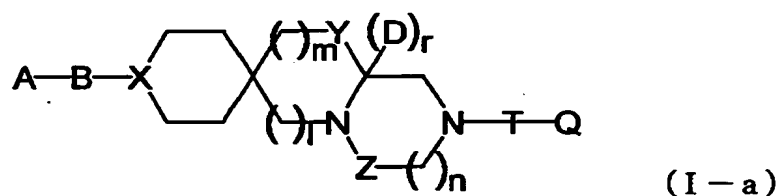


(式中におけるA、B、Q、T、X、Y、Z、l、m、nの定義は前記と同一で

ある)で表される化合物またはその塩を用い、式中の二重結合に対する還元反応を行うことにより、式(I-a)で表される化合物またはその塩を製造することができる。還元反応として、例えばナトリウム、カルシウムあるいはアルミニウム等の金属および金属塩による還元反応、水素化ジイソプロピルアルミニウムなどの金属水素化物による還元反応、水素化ホウ素ナトリウムなどの金属水素化錯化合物による還元反応、ジボランまたは置換ボランによる求電子的還元反応、あるいは金属触媒を用いた接触水素添加反応等が挙げられる。反応溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、トルエン、塩化メチレン、メタノール等反応に関与しない溶媒、もしくはこれらの混合溶媒を用いて、 -78°C から還流温度で、反応が十分進行する時間で反応を行う。

【0131】

【化45】



(式中におけるA、B、D、Q、T、X、Y、Z、l、m、n、rの定義は前記と同一である)

【0132】

<製造法4>

【化46】



(式中におけるD、P₁、P₂、Y、Z、l、m、n、r、アルキレン鎖の置換についての定義は前記と同一である)で表される化合物あるいはその塩は、以下の方法により製造される。

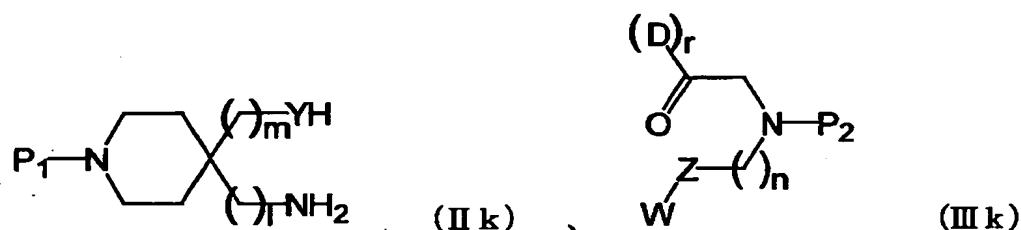
【0133】

<1>式 (I k) の製造法

<工程 1>

市販品あるいは市販品より容易に誘導可能な式 (II k) および式 (III k)

【化 4 7】



(式中における D、P₁、P₂、W、Y、Z、l、m、n、アルキレン鎖の置換についての定義は前記と同一であり、r は 1 である) で表される化合物またはその塩を用い、<製造法 1> に準じて、式 (I k) で表される化合物またはその塩を製造することができる。

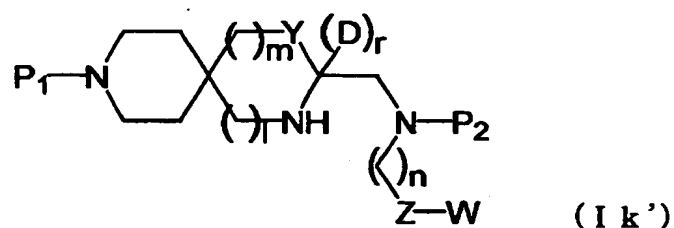
【0134】

また、式 (I k) で表される化合物またはその塩を製造するための別法を示す。

<工程 2>

<工程 1> に準じて反応を行う。反応溶媒としては<製造法 1> に準ずる他、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、好ましくはクロロホルムを溶媒として反応を行い、式 (I k') (D、P₁、P₂、W、Y、Z、l、m、n、アルキレン鎖の置換についての定義は前記と同一であり、r は 1 である) を製造することができる。

【化 4 8】



【0135】

<工程 3>

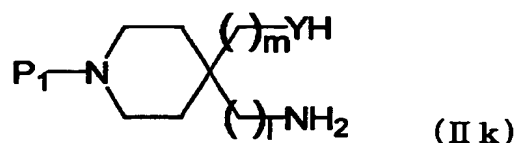
次に、<工程 2>で得られた式 (I k') で表される化合物またはその塩を用い、<製造法 2><工程 2>に準じて縮合反応を行うことにより式 (I k) で表される化合物またはその塩を製造することができる。

【0 1 3 6】

次に、原料化合物である式 (II k) および式 (III k) の代表的な製造法を以下に示す。

<2>式 (II k) の製造法

【化 4 9】



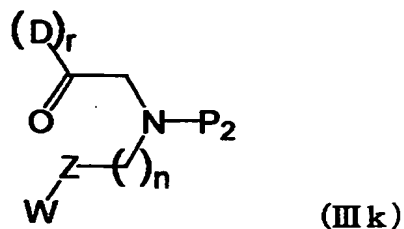
(式中における P_1 、Y、l、m、アルキレン鎖の置換についての定義は前記と同一である)

<製造法 1><式 (II) の製造法>に準じて、式 (II k) で表される化合物またはその塩を製造することができる。

【0 1 3 7】

<3>式 (III k) の製造法

【化 5 0】



(式中における D、 P_2 、W、Z、n、アルキレン鎖の置換についての定義は前記と同一であり、r は 1 である)

<製造法 1><式 (III) の製造法>に準じて、式 (III k) で表される化合物またはその塩を製造することができる。

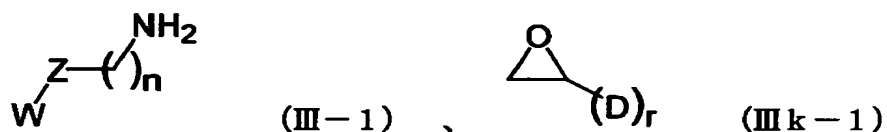
【0138】

また、式(IIIk)を製造するための別法を示す。

<工程III k-1-1>

市販品もしくは市販品から容易に誘導可能な式(III-1)および式(IIIk-1)

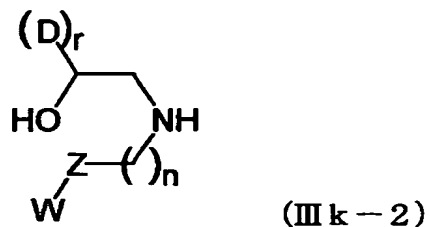
【化51】



(n = 1, 2)

で表される化合物またはその塩を用い、エポキシドの開環を伴う求核付加反応を行うことにより、式(IIIk-2)で表される化合物またはその塩を製造することができる。

【化52】

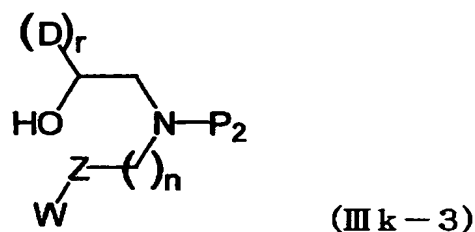


【0139】

<工程III k-1-2>

次に、<工程III k-1-1>で得られた式(IIIk-2)で表される化合物またはその塩を用い、通常のイミノ基(-NH-)への保護基P₂の導入を行うことにより、式(IIIk-3)で表される化合物またはその塩を製造することができる。

【化 53】

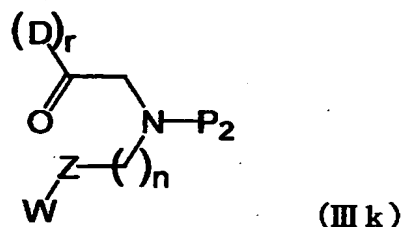


【0140】

<工程III k-1-3>

次に、<工程III k-1-2>で得られた式(III k-3)で表される化合物またはその塩を用い、反応に関与しない溶媒中、二酸化マンガン酸化、酸化クロム(VI)や二クロム酸塩等を用いるクロム酸酸化、四酢酸鉛酸化、酸素酸化、活性化DMSO酸化、デスマーチン(Dess-Martin)試薬等に代表される高原子価ヨウ素酸化、次亜ハロゲン酸やその塩等を用いるハロゲン類での酸化反応をおこない、式(III k)で表される化合物またはその塩を製造することができる。

【化 54】

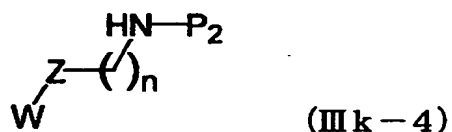


【0141】

<工程III k-2-1>および<工程III k-2-2>

また、式(III-1)で表される化合物またはその塩を用いて、<工程III k-1-2>と<工程III k-1-1>の順で、式(III k-4)で表される化合物またはその塩を経由して、式(III k-3)で表される化合物またはその塩を製造することも可能である。

【化 5 5】

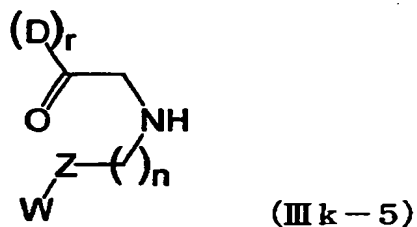


【0142】

<工程III k-3-1>および<工程III k-3-2>

また、式(III k-2)で表される化合物またはその塩を用いて、<工程III k-1-3>と<工程III k-1-2>の順で、式(III k-5)で表される化合物またはその塩を経由して、式(III k)で表される化合物またはその塩を製造することも可能である。

【化 5 6】

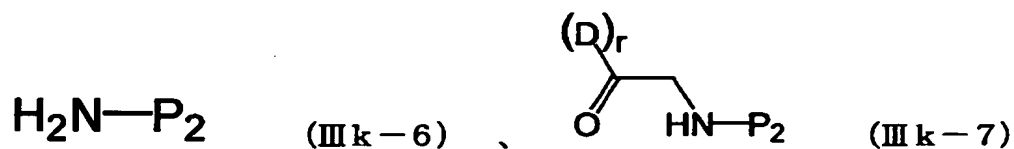


【0143】

<工程III k-4-1>

市販品もしくは市販品より容易に誘導可能な式(III k-6)で表される化合物またはその塩を用いて、<製造法1><工程III -1-2>に準じて、式(III k-7)で表される化合物またはその塩を製造することができる。

【化 5 7】



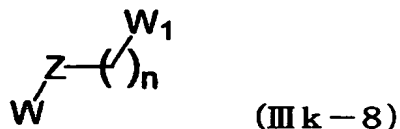
【0144】

<工程III k-4-2>

次に、<工程III k-4-1>で得られた式(III k-7)で表される化合物ま

たはその塩と、市販品もしくは市販品より容易に誘導可能な式(III k-8)

【化 5 8】



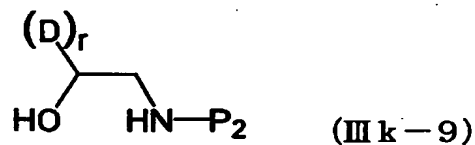
(式中におけるW、Z、nの定義は前記と同一であり、 W_1 はWに定義された基から本反応において選択的に W_1 のみ置換されることを目的として選択される基である)で表される化合物またはその塩を用い、＜工程III k-4-1＞の方法に準じて縮合反応を行うことにより、式(III k)で表される化合物またはその塩を製造することも可能である。

【0145】

＜工程III k-5-1＞および＜工程III k-5-2＞

また、式(III k-6)で表される化合物またはその塩を用いて、＜工程III k-1-1＞と＜工程III k-1-2＞に準じて、式(III k-9)で表される化合物またはその塩を経由して、式(III k-3)で表される化合物またはその塩を製造することも可能である。

【化 5 9】



【0146】

＜工程III k-5-3＞

また、式(III k-9)で表される化合物またはその塩を用いて、＜工程III k-1-3＞に準じて、酸化反応を行うことにより、式(III k-7)で表される化合物またはその塩を製造することも可能である。

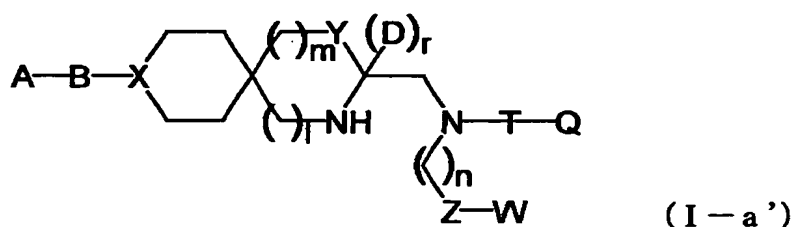
また、 $-P_2$ の代わりに $-T-Q$ を有する化合物、例えば式(III k-6)で $-P_2$ が $-T-Q$ である化合物、または式(III k-4)で $-P_2$ が $-T-Q$ である化合物を用い、この別法に準じて式(III)で表される化合物またはその塩を製造することも可能である。

【0147】

＜製造法4＞において、 P_1 または P_2 をそれぞれ最もふさわしい段階で脱保護し、次いでA-BまたはT-Qに変換することも可能である。A-BおよびT-Qへの変換については後述する。

さらに＜製造法4＞に準ずれば、 P_1 がA-B、 P_2 がT-Qである場合、式(I-a)で表される化合物またはその塩は、式(I-a')

【化60】



(各式中におけるA、B、D、Q、T、X、Y、l、m、n、W、アルキレン鎖の置換についての定義は前記と同一であり、rは1である。また、Zはカルボニル基あるいはチオカルボニル基を表す)で表される化合物またはその塩を製造し、次いで縮合反応を行うことにより製造することも可能である。

【0148】

以上、本発明化合物の骨格に関する製造方法の詳細を説明した。

次に、置換基D、A-B、T-Qの変換について説明する。

置換基D、A-B、T-Qの変換は、＜製造法1＞、＜製造法2＞、＜製造法3＞、＜製造法4＞のいずれの反応段階においても、もしくは各々の原料化合物の段階、あるいはこれらの原料化合物を製造するいずれの反応段階においても実施可能である。

【0149】

当業者は、本発明化合物(I)の合成にあたり、最もふさわしい段階で置換基変換を選択することができる。

参考の為、以下に置換基D、A-B、T-Qの変換例を示すが、これらに限定されるものではない。

例えば、式(I-a)で表される化合物またはその塩を用いた場合、置換基D

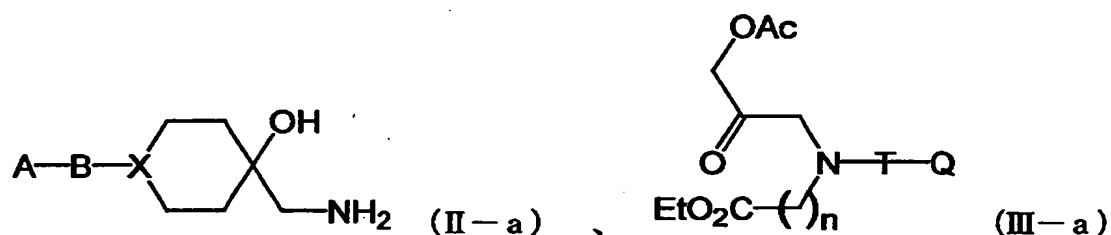
の変換は以下の如く行われる。

【0150】

<工程D-1>

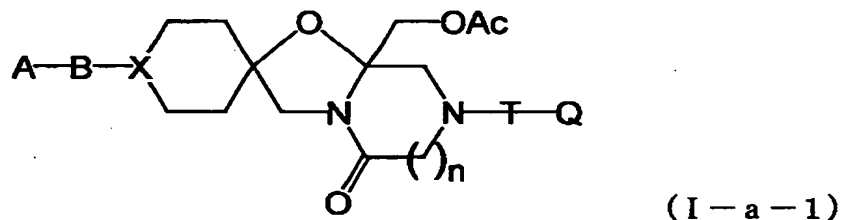
<製造法1>で示した方法により用意される式(II-a)および式(III-a)で表される化合物またはその塩

【化61】



(各式中におけるA、B、Q、T、X、n、アルキレン鎖の置換についての定義は前記と同一である。Acはアセチル基を表す)を用い、<製造法1>に準じて、式(I-a-1)で表される化合物またはその塩を得る。

【化62】



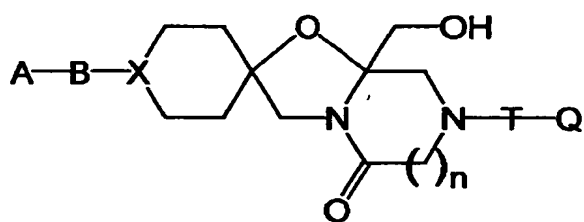
(式中におけるA、B、Q、T、X、n、Ac、アルキレン鎖の置換の定義は前記と同一である)

【0151】

<工程D-2>

次に、<工程D-1>で得られた式(I-a-1)で表される化合物またはその塩を用い、例えば、メタノール中、水酸化ナトリウム水溶液を用いて、室温にて反応させることにより、式(I-a-2)で表される化合物またはその塩を得る。

【化 63】



(I-a-2)

(式中における A、B、Q、T、X、n、アルキレン鎖の置換についての定義は前記と同一である)

【0152】

次に、側鎖を適当な前駆体 D' から、例えば D' が $-\text{CH}_2\text{OH}$ (例えば式 (I-a-2) の化合物) から、置換基 D へと変換する代表的な製造法を示す。

1) D が $-\text{CH}_2\text{OH}$ から変換可能な場合

1-1) D が $-\text{CH}_2-\text{OR}'$ (R' は置換されていても良い C1-6 アルキル基) の化合物またはその塩の製造

【0153】

1-1-1) R' -W を用いる製造法

D' が $-\text{CH}_2\text{OH}$ の化合物またはその塩を、反応に関与しない溶媒、好ましくは塩化メチレンと水の混合溶媒を用いて、塩基の存在下、好ましくは水酸化ナトリウムを用いて、4 級アンモニウム塩やクラウンエーテルなどの相間移動触媒存在下あるいは非存在下、好ましくはベンジルトリエチルアンモニウムクロリド存在下、 -78°C から還流温度で、好ましくは 0°C で、式 R' -W で表わされる化合物と、反応が十分進行する時間、好ましくは 2 時間反応をおこない、D が $-\text{CH}_2-\text{OR}'$ の化合物またはその塩へ変換することができる。

【0154】

1-1-2) R' -OH を用いる製造法

D' が $-\text{CH}_2\text{OH}$ の化合物またはその塩を、反応に関与しない溶媒中、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等のリン化合物とアゾジカルボン酸ジエチル (DEAD) に代表されるアゾジカルボン酸エステル類を用い活性化された式 R' -OH で表される化合物と反応をおこない、D が $-\text{CH}_2-\text{OR}'$ の

化合物またはその塩へ変換することができる。

【0155】

1-2) Dが $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{R}''$ (R'' は置換されていても良いC1-6アルキル基)の化合物またはその塩の製造

D'が $-\text{CH}_2\text{OH}$ の化合物またはその塩を、反応に関与しない溶媒中、塩基の存在下あるいは非存在下、もしくは酸の存在下あるいは非存在下、 $\text{R}''-\text{CO}-\text{W}$ と反応をおこない、Dが $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{R}''$ の化合物またはその塩へ変換することができる。

【0156】

1-3) Dが $-\text{CH}_2-\text{NR}'\text{R}''$ ($-\text{NR}'$ 、 R'' は、例えば $-\text{NR}_6\text{R}_7$ で示されるアミノ基(ここで R_6 および R_7 は、同一もしくは異なって、水素原子、C1-6アルキル、C4-7シクロアルキル、C2-6アルケニル、あるいは R_6 と R_7 とはそれらが結合している窒素原子と一緒にあって5~7員の複素環を形成するが当該複素環は更にN、S、Oから選ばれるヘテロ原子を1~2個含有していてもよく、 R_6 および R_7 は更に適当な置換基を有していてもよい)である)の化合物またはその塩の製造

D'が $-\text{CH}_2\text{OH}$ の化合物またはその塩を、反応に関与しない溶媒中、塩基の存在下あるいは非存在下、もしくは酸の存在下あるいは非存在下、塩化チオニル、メタンスルホニルクロリドあるいはp-トルエンスルホニルクロリド等と反応を行い、D'が $-\text{CH}_2-\text{W}$ の化合物またはその塩へ変換することができる。更に、D'が $-\text{CH}_2-\text{W}$ の化合物またはその塩を、反応に関与しない溶媒中、銅粉、酸化銅または鉄粉の存在下あるいは非存在下、塩基の存在下あるいは非存在下、もしくは酸の存在下あるいは非存在下、 $\text{HN R}'\text{R}''$ のアミン(例えば $\text{HN R}_6\text{R}_7$ 、 NR_6R_7 の定義は前記と同一)と反応をおこない、Dが $-\text{CH}_2-\text{NR}'\text{R}''$ の化合物またはその塩へ変換することができる。場合によっては、銅、パラジウム、クロムやビスマス等の金属により、式D'が $-\text{CH}_2-\text{W}$ で表わされる化合物との錯体を形成し、活性を高め反応に用いてもよい。

【0157】

また、D'が $-\text{CH}_2\text{OH}$ の化合物またはその塩を、反応に関与しない溶媒中

、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等のリン化合物とアゾジカルボン酸ジエチル (DEAD) に代表されるアゾジカルボン酸エステル類を用いヒドロキシ基を活性化し、式 $\text{NHR}'\text{R}''$ で表される化合物と反応をおこない、D が $-\text{CH}_2-\text{NR}'\text{R}''$ の化合物またはその塩へ変換することができる。

【0158】

ここで得たDが $-\text{CH}_2-\text{NR}'\text{R}''$ の化合物またはその塩を、 R'' が水素の場合、反応に関与しない溶媒中、塩基の存在下あるいは非存在下、もしくは酸の存在下あるいは非存在下、 $\text{R}'''-\text{CO}-\text{W}$ (W は前述と同様の定義であり、 R''' は置換されていても良いC1-6アルキル基)と反応をおこない、Dが $-\text{CH}_2-\text{NR}'-\text{CO}-\text{R}'''$ の化合物またはその塩へ変換することができる。 $\text{R}'''-\text{CO}-\text{W}$ を $\text{R}'''-\text{S}(\text{O})_z-\text{W}$ (W 、 R''' 、 z は前述と同様の定義)に変え反応をおこなうと、Dが $-\text{CH}_2-\text{NR}'-\text{S}(\text{O})_z-\text{R}'''$ の化合物またはその塩へ変換することができる。

【0159】

また、ここで得たDが $-\text{CH}_2-\text{NR}'\text{R}''$ の化合物またはその塩を、 R'' が水素の場合、反応に関与しない溶媒中、塩基の存在下あるいは非存在下、もしくは酸の存在下あるいは非存在下、 $\text{R}'''-\text{W}$ (R''' は置換されていても良いC1-6アルキル基)でアルキル化し、Dが $-\text{CH}_2-\text{NR}'\text{R}'''$ の化合物またはその塩へ変換することができる。

【0160】

また、ここで得たDが $-\text{CH}_2-\text{NR}'\text{R}''$ の化合物またはその塩を、 R'' が水素の場合、反応に関与しない溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の還元剤の存在下、式 $\text{R}_{\text{d1}}-\text{CO}-\text{R}_{\text{d2}}$ (R_{d1} 、 R_{d2} は、同一または異なって、水素原子、置換されていても良いC1-6アルキル基、C3-6シクロアルキル基、N、O、Sから選ばれるヘテロ原子を1つ以上含む5-6員の環状複素環基、もしくは、 R_{d1} 、 R_{d2} およびケトンの炭素原子とで、N、O、Sから選ばれるヘテロ原子を1つ以上含んでいてもよい5-6員の環状基を形成する)で表わされるケトン類もしくはアルデヒド類と還元的アミノ化反応をおこない、Dが $-\text{CH}_2-\text{NR}'-\text{CHR}_{\text{d1}}\text{R}$

d_2 の化合物またはその塩へ変換することができる。

【0161】

1-4) Dが $-CHO$ の化合物またはその塩の製造

D' が $-CH_2OH$ の化合物またはその塩を、反応に関与しない溶媒中、二酸化マンガン酸化、酸化クロム(VI)や二クロム酸塩等を用いるクロム酸酸化、四酢酸鉛酸化、酸素酸化、活性化DMSO酸化、次亜ハロゲン酸やその塩等を用いるハロゲン類での酸化反応をおこない、Dが $-CHO$ の化合物またはその塩へ変換することができる。

【0162】

1-5) Dが $-CO_2H$ の化合物またはその塩の製造

D' が $-CH_2OH$ の化合物またはその塩を、反応に関与しない溶媒中、二酸化マンガン酸化、酸化クロム(VI)や二クロム酸塩等を用いるクロム酸酸化、四酢酸鉛酸化、酸素酸化、活性化DMSO酸化、次亜ハロゲン酸やその塩等を用いるハロゲン類での酸化反応をおこない、Dが $-CO_2H$ の化合物またはその塩へ変換することができる。

【0163】

また、Dが $-CO_2H$ の化合物またはその塩は、1-4で合成したDが $-CHO$ の化合物またはその塩を二酸化マンガン酸化、酸化クロム(VI)や二クロム酸塩等を用いるクロム酸酸化、四酢酸鉛酸化、酸素酸化、活性化DMSO酸化、次亜ハロゲン酸やその塩等を用いるハロゲン類での酸化反応に付す事によっても製造することができる。

【0164】

2) Dが $-CHO$ から変換可能な場合

2-1) Dが $-CH(OH)-R_{d3}$ (R_{d3} は前記D中の R_{15} から選ばれる適当な基である)の化合物またはその塩の製造

1-4で合成したDが $-CHO$ の化合物またはその塩を、反応に関与しない溶媒中、メチルリチウムやフェニルリチウムなどの求核試薬と反応をおこない、Dが $-CH(OH)R_{d3}$ の化合物またはその塩へ変換することができる。

【0165】

ここで得たDが $-\text{CH}(\text{OH})\text{R}_{\text{d}3}$ の化合物またはその塩を、1-1と同様の方法で、Dが $-\text{CH}(\text{OR}')\text{R}_{\text{d}3}$ の化合物またはその塩へ、1-2と同様の方法で、Dが $-\text{CH}(\text{O}-\text{CO}-\text{R}')\text{R}_{\text{d}3}$ の化合物またはその塩へ、1-3と同様の方法で、Dが $-\text{CH}(\text{NR}'\text{R}'')\text{R}_{\text{d}3}$ の化合物またはその塩へ変換する事ができる($\text{NR}'\text{R}''$ の定義は前出と同義)。

【0166】

さらに、Dが $-\text{CH}(\text{OH})\text{R}_{\text{d}3}$ の化合物またはその塩を、1-4と同様の方法で、Dが $-\text{CO}-\text{R}_{\text{d}4}$ ($\text{R}_{\text{d}4}$ は例えば R_{15} から適宜選ばれるアルキル基である)へ変換する事が出来る。ここで得たDが $-\text{CO}-\text{R}_{\text{d}4}$ の化合物またはその塩を、反応に関与しない溶媒中、式 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CR}_{\text{d}5}\text{R}_{\text{d}6}$ で表わされるアルキリデンホスホラン類と反応をおこない、Dが $-\text{CR}_{\text{d}4}=\text{CR}_{\text{d}5}\text{R}_{\text{d}6}$ の化合物またはその塩へ変換する事が出来る。さらにDが $-\text{CR}_{\text{d}4}=\text{CR}_{\text{d}5}\text{R}_{\text{d}6}$ の化合物またはその塩を、活性炭-パラジウム等の触媒を用い水素添加する事で、Dが $-\text{CHR}_{\text{d}4}-\text{CHR}_{\text{d}5}\text{R}_{\text{d}6}$ の化合物またはその塩へ変換する事が出来る($\text{R}_{\text{d}5}$ 、 $\text{R}_{\text{d}6}$ は例えばC1-6のアルキル基である)。

【0167】

2-2) Dが $-\text{CH}=\text{CR}_{\text{d}5}\text{R}_{\text{d}6}$ の化合物またはその塩の製造

1-4で合成したDが $-\text{CHO}$ の化合物またはその塩を、反応に関与しない溶媒中、式 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CR}_{\text{d}5}\text{R}_{\text{d}6}$ で表わされるアルキリデンホスホラン類と反応をおこない、Dが $-\text{CH}=\text{CR}_{\text{d}5}\text{R}_{\text{d}6}$ の化合物またはその塩へ変換する事が出来る。

ここで得たDが $-\text{CH}=\text{CR}_{\text{d}5}\text{R}_{\text{d}6}$ の化合物またはその塩を、反応に関与しない溶媒中、活性炭-パラジウム等の触媒を用い水素添加する事で、Dが $-\text{CH}_2-\text{CHR}_{\text{d}5}\text{R}_{\text{d}6}$ の化合物またはその塩へ変換する事が出来る。

【0168】

2-3) Dが $-\text{CH}-\text{NR}'\text{R}''$ の化合物またはその塩の製造

1-4で合成したDが $-\text{CHO}$ の化合物またはその塩を、反応に関与しない溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の還元剤の存在下、前出の式 $\text{HNR}'\text{R}''$ で表わされるアミ

ン類と還元的アミノ化反応をおこない、Dが $-CH-NR'R''$ の化合物またはその塩へ変換することができる。

【0169】

3) Dが $-CO_2H$ から変換可能な場合

3-1) Dが $-CO_2R'$ の化合物またはその塩の製造

1-5で合成したDが $-CO_2H$ の化合物またはその塩を、反応に関与しない溶媒中、カルボジイミダゾールなどの縮合剤の存在下あるいは非存在下、 $R'-OH$ (R' は置換されていても良いC1-6アルキル基)と反応をおこない、Dが $-CO_2R'$ の化合物またはその塩へ変換する事が出来る。また、Dが $-CO_2H$ の化合物またはその塩を、塩化チオニル等を用いてDが $-COC1$ へと変換後、 $R'-OH$ と反応をおこない、Dが $-CO_2R'$ の化合物またはその塩へ変換することもできる。

【0170】

3-2) Dが $-CO-NR'R''$ ($NR'R''$ の定義は前出と同義)の化合物またはその塩の製造

1-5で合成したDが $-CO_2H$ の化合物またはその塩を、反応に関与しない溶媒中、カルボジイミダゾールなどの縮合剤の存在下あるいは非存在下、 $NHR'R''$ (前出)と反応をおこない、Dが $-CO-NR'R''$ の化合物またはその塩へ変換する事が出来る。ここで得たDが $-CO-NR'R''$ の化合物またはその塩を、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の還元剤と反応をおこない、Dが $-CHO$ の化合物またはその塩へ変換する事が出来る。また、ここで得たDが $-CO-NR'R''$ の化合物またはその塩を、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の還元剤と反応をおこない、Dが $-CH_2-NR'R''$ の化合物またはその塩へ変換する事が出来る。

【0171】

3-3) Dが $-CO-R$ の化合物またはその塩の製造

1-5で合成したDが $-CO_2H$ の化合物またはその塩を、反応に関与しない溶媒中、メチルリチウムやフェニルリチウムなどの求核試薬と、反応をおこない

、Dが $-CO-R$ の化合物またはその塩へ変換することができる。求核試薬との反応は、3-1で得たDが $-CO_2 R'$ の化合物またはその塩、もしくは3-2で得たDが $-CO-NR' R''$ の化合物またはその塩を用いておこなうこともできる。

【0172】

次に、置換基A-B, T-Qの変換例を以下に示す。

なお、製造方法のほとんどは、先に記載した置換基Dの変換における製造過程に含まれるものである。

例えば、置換基BもしくはTが、カルボニル基の場合は、上記1-2に記載の方法に従い、 $A-CO-W$ あるいは $Q-CO-W$ と反応に関与しない溶媒中、塩基の存在下あるいは非存在下、もしくは酸の存在下あるいは非存在下反応を行うか、3-2に記載された $A-CO_2 H$ 、あるいは $Q-CO_2 H$ を用いた縮合反応で導くことが可能である。

【0173】

置換基BもしくはTが、 $-S(O)_z-$ の場合は、上記1-2に記載の方法に従い、 $A-S(O)_z-W$ あるいは $Q-S(O)_z-W$ と反応に関与しない溶媒中、塩基の存在下あるいは非存在下、もしくは酸の存在下あるいは非存在下反応を行うことにより導くことが可能である。

また、置換基BもしくはTが置換されていても良いC1-2のアルキレン基の場合には、上記1-3に示した方法に従い、対応するアルコール体のヒドロキシ部分を脱離基に変換した後に求核置換反応を用いるか、対応するアルデヒド体を上記2-3に示した還元的アミノ化反応を用いるか、あるいは先に示したカルボニルを介した結合を還元することにより、導くことが可能である。

【0174】

さらに置換基Bが単結合の場合は、 $A-W$ を用いて上記1-3に示した金属を用いたカップリング反応を行うかあるいは、DMF、2-エトキシエタノール、エタノール、水等の極性溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基あるいは、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基と溶媒還流温度あるいは、封管中加熱することにより導くことが可能である。

【0175】

なお、以上の＜製造法1＞、＜製造法2＞、＜製造法3＞あるいは＜製造法4＞の合成化合物中に置換基としてヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、チオール基等の反応性基がある場合には、各反応工程においてこれらの基を適宜保護し、適当な段階で当該保護基を除去することもできる。こうした保護基の導入・除去の方法は、保護される基あるいは保護基のタイプにより適宜行われるが、例えば「プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第2版、1991年、ジョン ウィリアムズ アンド サンズ」の総説に記載の方法により行うことができる。

【0176】

また、本発明化合物には、Xがメチン炭素である場合あるいは置換基Dが存在する場合には、幾何異性体、互変異性体あるいは光学異性体等の各種の立体異性体が存在しうる。これらの個々の異性体およびこれらの混合物のいずれも本発明の範囲に含まれる。かかる立体異性体の単離、精製は、通常の分離精製操作、例えば再結晶あるいは各種クロマトグラフィー等の操作により為し得る。また、不斉合成等を通じてこれらの異性体を個別に製造することもできる。

【0177】

本発明の化合物は、強力なコレステロール生合成阻害作用を有している。すなわち本発明の組成物は、強力なコレステロール生合成阻害剤であり、経口投与可能な生合成阻害剤である。

本発明の化合物は強力なオキシドスクワレンシクラーゼ阻害活性を有している。すなわち、本発明の組成物は強力なオキシドスクワレンシクラーゼ阻害剤であり、より詳しくは、特異性の高いオキシドスクワレンシクラーゼ阻害剤である。

また、本発明の化合物は、経口投与可能なオキシドスクワレンシクラーゼ阻害剤である。本発明の化合物は、経口投与による消化管からの吸収性に優れ、吸収に伴う活性減弱がなく、良好な吸収、分布、代謝、排泄等の特性を有する。したがって経口投与剤としての利用価値も高い。

【0178】

本発明の化合物を含有する組成物は、オキシドスクワレンシクラーゼ阻害剤が

有効な疾患の予防及び／または治療剤である。また、本発明の化合物を含有する組成物は、コレステロール生合成阻害剤であり、コレステロール生合成阻害剤の有効な疾患の予防及び／または治療剤である。即ち、これらの剤は、高コレステロール血症および高脂血症の予防及び／または治療に有効であり、さらに高コレステロール血症および高脂血症によって引き起こされる疾病の予防及び／または治療に有効である。具体的な疾患名としては、心筋梗塞、狭心症、人工血管の術後、人工弁置換後の血栓形成症、冠動脈バイパス術後における再閉塞および再狭窄、P T C A または P T C A 術後における再閉塞および再狭窄等の虚血性心疾患における疾病、脳梗塞、脳出血等の脳血管障害における疾病、大動脈瘤、末梢動脈閉塞症等の大動脈や末梢動脈の内腔狭窄における疾病、腎硬化症等の腎動脈硬化における疾病、視神経萎縮、水頭症等の硬化した脳動脈の機械的圧迫による疾病が挙げられる。またとりわけ、高コレステロール血症および高脂血症の予防及び／または治療に有効であり、さらに高コレステロール血症および高脂血症によって引き起こされる狭心症、心筋梗塞、P T C A 術後における再閉塞および再狭窄等の虚血性心疾患および脳梗塞、脳出血等の脳血管障害における疾病の予防に使用される。

【 0 1 7 9 】

これらの治療は長期に渡り行われる。本発明の剤は、経口投与が可能であり、副作用が無く、長期間安心して使えるものである。

本発明の化合物を有効成分として含有する組成物は、動物用薬としても有効であり、利用価値が高い。

【 0 1 8 0 】

【実施例】

次に、本発明をさらに詳細に説明するために実施例を挙げるが、本発明はこれらに限定されるものではない。

本発明化合物の優れたコレステロール生合成阻害作用および血清コレステロール低下作用は、以下に示す試験により確認される。

【 0 1 8 1 】

1) コレステロール生合成阻害活性の測定 (in vitro)

マウス繊維芽細胞培養細胞株であるL929細胞を一定期間培養した後、培地を吸引除去し、被検薬物を含む培地を添加した。更に $[1-^{14}\text{C}]$ 酢酸を添加し培養した。培養終了後、培地を吸引除去しリン酸緩衝食塩水で洗浄後、リン酸緩衝食塩水/Trypsin-EDTA 溶液、15%水酸化カリウム/メタノール溶液を順に加え細胞を溶解した。細胞溶解液から得たステロール画分の放射能活性を指標としてコレステロール生合成活性を測定した。なお、コレステロール生合成阻害活性は被検薬物非存在下におけるコレステロール生合成活性を100%として算出した。本発明の代表化合物は、上記方法によりコレステロール生合成阻害活性を測定すると、強力な阻害活性を有するものである。具体例を表1に示した。

【0182】

表 1

実施例化合物	濃度	阻害率
実施例10	0.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$	59%
実施例17	0.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$	54%
実施例34	0.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$	59%
実施例35	0.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$	66%
実施例65	0.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$	44%

【0183】

2) オキシドスクワレンシクラーゼ阻害作用の測定

オキシドスクワレンシクラーゼ粗酵素標品は、特開平1-213288号公報記載の方法に準じ、ラット肝臓を緩衝液中にてホモゲナイズし、さらに遠心を繰り返すことにより肝ミクロソームを調製し、オキシドスクワレンシクラーゼ粗酵素標品とした。オキシドスクワレンシクラーゼ活性は、WO97/06802記載の方法に準じて、オキシドスクワレンシクラーゼ粗酵素標品に被検薬物および放射ラベルした2,3-オキシドスクワレンを添加し、インキュベート後生成したラノステロールを分離して、放射活性の測定を実施することにより算出する。

オキシドスクワレンシクラーゼ阻害活性はラノステロールの生成を50%阻害する濃度 (IC_{50}) として算出する。

なお、当該阻害活性は、特開平9-118681号公報記載の方法により、非放射ラベルの2, 3-オキシドスクワレンを用いて生成したラノステロールをガスクロマトグラフ/質量分析手法により算出することも出来る。

本発明の代表化合物は、上記方法によりオキシドスクワレンシクラーゼ阻害活性を測定すると IC_{50} 値で0.1 nM~10 μ Mの強度を示す。

【0184】

3) 血清コレステロール低下作用-1

ラットにTritonWR-1339 溶液を尾静脈より投与した後、被検薬物を経口投与した。被検薬物投与後は絶食とした。Triton WR-1339溶液投与から24時間後に眼窩静脈叢から採血を行い、血清を採取した。採取した血清中の総コレステロールを測定した。なお、血清コレステロール低下作用は被検薬物非投与群の血清コレステロール値を100%として算出した。上記方法により本発明の代表化合物の血清コレステロール低下作用を検討したところ、強力な低下作用を有していた。具体例を表2に示した。

【0185】

表 2

実施例化合物	投与量	阻害率
実施例65	30 mg/kg	26%
実施例80	30 mg/kg	22%

【0186】

4) 血清コレステロール低下作用-2

モルモットに被検薬物を14日間連続経口投与した。14日目に眼窩静脈叢から採血し、血清を採取した。採取した血清中の総コレステロールを測定した。なお、血清コレステロール低下作用は被検薬物非投与群の血清コレステロール値を

100%として算出した。上記方法により本発明の代表化合物の血清コレステロール低下作用を検討したところ、強力な低下作用を有していた。具体例を表3に示した。

【0187】

表 3

実施例化合物	投与量	阻害率
実施例75	30mg/kg	29%

【0188】

なお、以上のin vivo の試験において、安全性面での異常は観察されなかった。

本発明の医薬組成物は、少なくとも1つ以上の一般式(I) (式の定義は前記に同じ) で示される化合物またはその塩を有効成分として含有していればよく、薬学的に許容される担体を含有していることができる。一般式(I)の化合物の好ましい例は、前記と同じである。

以上のように本発明の化合物は優れたコレステロール生合成阻害作用および血清コレステロール低下作用を示す。

【0189】

さらに本発明の化合物は、経口吸収性に優れ、適当な作用持続性があり、そして安全性も高い。

本発明化合物は、また、先述の予防・治療対象の疾病に対して、単独で投与されるかあるいは他の薬理活性成分と併用されることもできる。かかる薬理活性成分とは、例えば公知のコレステロール生合成抑制剤あるいは血清脂質低下剤、例えば公知のHMG-CoA還元酵素阻害剤 (例えばシンバスタチンやプラバスタチン)、あるいは陰イオン交換樹脂製剤 (例えばコレスチラミン)、プロブコール、フィブレート系薬剤 (例えばクロフィブレート)、ニコチン酸系薬剤 (例えばニコモールやニセリトール)、イコサペント酸エチルなどが挙げられる。ここで併用

とは、本発明化合物と当該薬理活性成分とをともに含む合剤を投与する他、本発明化合物と当該薬理活性成分とがそれぞれ別個の製剤として一時期にもしくは時間をずらして投与される場合をも含み、患者の血中において同時に存在する限りにおいて投与の形態は問われない。

【0190】

本発明化合物ならびにその製薬学的に許容される塩の一種または2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常用いられる製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、カプセル剤、丸剤、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤の他、懸濁剤、乳剤、リモナーデ剤、エリキシル剤、シロップ剤等の内用液剤、注射剤、経鼻吸収剤、坐剤、軟膏、貼付剤等に調製され、人間その他の動物に対して経口的または非経口的に投与される。

【0191】

本発明化合物のヒトに対する臨床投与量は適用される患者の症状、体重、年齢や性別等を考慮して適宜決定されるが、通常成人1日当たり経口で0.1mg～1000mg、好ましくは1mg～100mgであり、これを1回あるいは数回に分けて投与する。投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。

【0192】

本発明による経口投与のための固体組成物としては、カプセル剤、丸剤、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な担体と組み合わせてつくられる。より詳細には、賦形剤（例えば乳糖、白糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、メタケイ酸）、結合剤（例えば結晶セルロース、糖類、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク）、崩壊剤（例えばトウモロコシデンプン、カルボキシメチルセルロース、繊維素グリコール酸カルシウム）、安定化剤（例えばラクトース等の糖アルコールや糖）、可溶化ないしは溶解補助剤（例えばコレステロール、トリエタノールアミン、

グルタミン酸、アスパラギン酸)、着色剤、香味剤、防腐剤、等張化剤、分散剤、酸化防止剤(例えばアスコルビン酸、ブチルヒドロキシアニソール)、緩衝剤、保存剤(例えばパラベン、ベンジルアルコール)を含みうる。なお、錠剤、丸剤、顆粒剤等は、必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性のフィルムコーティングを施してもよい。

【 0 1 9 3 】

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶解剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤の担体としては、例えば注射用蒸留水、生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤の担体としては、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エチルアルコールのようなアルコール類、ポリソルベート 8 0 (TM) 等がある。こうした組成物は、更に上述の等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、可溶化剤もしくは溶解補助剤等の添加剤を含みうる。これらは例えばメンブランフィルターによる濾過、殺菌剤の配合または紫外線照射等によって無菌化される。

【 0 1 9 4 】

これらはまた無菌の固体組成物を製造し、用時溶解、乳濁または懸濁して用いる注射剤とすることもできる。本発明化合物の溶解性が低い場合には、可溶化処理を施してもよい。当該処理としては、医薬製剤に適用できる公知の方法、例えば界面活性剤(ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油類、ポリオキシエチレンソルビタン高級脂肪酸エステル類、ショ糖脂肪酸エステル類等)を添加する方法、薬物と可溶化剤例えば高分子(ポリエチレングリコール(PEG)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ポリビニルピロリドン(PVP)等の水溶性高分子、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HPMCP)、メタアクリル酸メチル-メタアクリル酸共重合体(オイドラギット L, S (TM); ローム・アンド・ハース社製)等の腸溶性高分子)との固体分散体を形成する方法が挙げられる。さらに必要により、 α -、 β -或いは γ -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン等を用いて包接化合物を形成させる

方法も挙げられる。また、「薬学モノグラフ No. 1、生物化学利用能」永井恒司等、ソフトサイエンス社、78-82 (1988) 或いは「最近の製剤技術とその応用」、内海勇等、医薬ジャーナル 157-159 (1983) などを参考に、目的とする薬物に応じて、可溶化の手法を適宜変更することも可能である。これらのうち、好ましくは薬物と可溶化剤との固体分散体を形成させ溶解性を改善する方法が採用され得る（特開昭 56-49314 号、FR 2460667 号）。

【0195】

＜製剤の実施例＞

以下に、本発明の医薬組成物の例を挙げる。ここで、化合物 M とは、式 (I) の本発明化合物およびその製薬学的に許容される塩であり、詳細には、実施例化合物から選択されるいずれかの化合物である。

(a) カプセル剤 (50 mg)

化合物 M	100	g
ラクトース	398.5	g
ステアリン酸マグネシウム	1.5	g

上記成分をそれぞれ秤量した後、均一に混合し、混合粉体を局方 No. 1 のハードカプセルに 250 mg ずつ封入した。

【0196】

(b) 錠剤 (1 mg)

化合物 M	1.0	g
乳糖	92.2	g
カルボキシメチルセルロースナトリウム	5.0	g
コーンスターチ (5% W/V ペースト)	0.8	g
ステアリン酸マグネシウム	1.0	g

上記の成分を秤量し、常法により打錠し、100 mg の錠剤とした。

【0197】

(c) 錠剤 (10 mg)

化合物 M	10	g
-------	----	---

乳糖	1 6 0	g
クロスカルメロースナトリウム	4 . 0	g
コーンスターチ	2 0 . 7	g
ポリビニルピロリドン	2 . 3	g
ステアリン酸マグネシウム	3	g

上記の成分を秤量し、常法により打錠して 2 0 0 m g の錠剤としたのち、酢酸フタル酸セルロースで被覆し腸溶剤となした。

【 0 1 9 8 】

(d) 錠剤 (1 0 0 m g)

化合物M	1 0 0	g
乳糖	1 8 1 . 5	g
クロスカルメロースナトリウム	1 2	g
コーンスターチ (5 % W / V ペースト)	3 . 5	g
ステアリン酸マグネシウム	3	g

上記の成分を秤量し、常法により 3 0 0 m g の錠剤に打錠した。

【 0 1 9 9 】

(e) 注射剤 (0 . 1 m g / m l)

化合物M	0 . 1 % W / V
りん酸ナトリウム緩衝液	2 . 3 % W / V
クエン酸	0 . 4 %
マクロゴール 4 0 0	3 . 5 %
注射用蒸留水	適量加えて 1 0 0 % とする。

上記の成分を混合して溶液となし、1 m l ずつ注射用アンプルに封入して注射剤を作成した。

【 0 2 0 0 】

(f) 注射剤 (1 . 0 m g / m l)

化合物M	1 . 0 % W / V
りん酸ナトリウム緩衝液	3 . 6 % W / V
1 M 水酸化ナトリウム水溶液	1 5 % W / V

注射用蒸留水

適量加えて 1 0 0 % とする。

上記の成分を混合して溶液となし、1 m l ずつ注射用アンプルに封入して注射剤を作成した。

【 0 2 0 1 】

< 合成実施例 >

次に、本発明をさらに詳細に説明するために合成実施例を挙げるが、本発明はこれらに限定されるものではない。

核磁気共鳴スペクトル (N M R) の測定には、ジェオル J N M - E X 2 7 0 (J E O L J N M - E X 2 7 0) F T - N M R (データに * を表示、日本電子 (株) 製) またはジェオル J N M - L A 3 0 0 (J E O L J N M - L A 3 0 0) F T - N M R (日本電子 (株) 製) を、赤外吸収スペクトル (I R) の測定にはホリバ F T - 7 2 0 (H O R I B A F T - 7 2 0) F T - I R ((株) 堀場製作所製) を、高速液体クロマトグラフィー (H P L C) の測定には、島津 L C - 1 0 A ((株) 島津製作所製) を、それぞれ用いた。

【 0 2 0 2 】

(実施例 1)

1, 4 - ジアザ - 4 - (4 - ブロモベンゼンスルホニル) - 6 - (メトキシメチル) - 7 - オキサ - 1 ' - (4 - ピリジル) スピロ [ビシクロ [4 . 3 . 0] ノナン - 8 , 4 ' - ピペリジン] - 2 - オンの合成

< 工程 1 >

エチル 2 - [(4 - ブロモベンゼンスルホニル) アミノ] アセテートの合成

塩酸グリシンエチルエステル (8 . 6 0 g) を塩化メチレン (5 0 0 m l) に懸濁し、氷冷下、4 - ブロモベンゼンスルホニルクロリド (1 5 . 0 0 g) 次いで、トリエチルアミン (1 7 . 6 m l) を加えた。室温で 2 時間攪拌した後、1 規定塩酸を加え p H 2 に調節し、塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた結晶を n - ヘキサンで結晶化し、ろ取して風乾し、表題化合物 (1 8 . 5 0 g) を得た。

【 0 2 0 3 】

<工程 2>

エチル 2 - [(3 - アセトキシ - 2 - オキソプロパン - 1 - イル) (4 - ブロモベンゼンスルホニル) アミノ] アセテートの合成

工程 1 で得られた化合物 (6 . 3 9 g) の N , N - ジメチルホルムアミド (6 0 m l) 溶液に、炭酸カリウム (4 . 1 1 g) とよう化ナトリウム (2 . 9 7 g) を加え、氷冷し、1 - アセトキシ - 3 - クロロアセトン (4 . 4 8 g) の N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 m l) 溶液を滴下した。反応液を室温にて 1 . 5 時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 ; n - ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 ~ 1 : 1) にて精製し、表題化合物 (7 . 8 6 g) を得た。

【 0 2 0 4 】

<工程 3>

6 - (アセトキシメチル) - 1 , 4 - ジアザ - 1 ' - ベンジル - 4 - (4 - ブロモベンゼンスルホニル) - 7 - オキサスピロ [ビシクロ [4 . 3 . 0] ノナン - 8 , 4 ' - ピペリジン] - 2 - オンの合成

工程 2 で得られた化合物 (7 . 8 6 g) および 4 - (アミノメチル) - 1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシピペリジン (3 . 9 7 g) のトルエン (3 0 0 m l) 溶液中に p - トルエンスルホン酸一水和物 (3 4 m g) を加え、ディーン・スターク装置を用いて 3 時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 ; n - ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 ~ 酢酸エチル) にて精製し、表題化合物 (5 . 1 3 g) を得た。

【 0 2 0 5 】

<工程 4>

1 , 4 - ジアザ - 1 ' - ベンジル - 4 - (4 - ブロモベンゼンスルホニル) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 7 - オキサスピロ [ビシクロ [4 . 3 . 0] ノナン - 8 , 4 ' - ピペリジン] - 2 - オンの合成

工程 3 で得られた化合物 (5 . 0 0 g) のメタノール (5 0 m l) 溶液に室温

にて、1 規定水酸化ナトリウム水溶液（33.8 ml）を加えた。反応液を室温にて30分間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。残渣に水を加え、塩化メチレンにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、表題化合物（4.77 g）を得た。

【0206】

＜工程5＞

1, 4-ジアザ-1'-ベンジル-4-(4-ブロモベンゼンスルホニル)-6-(メトキシメチル)-7-オキサスピロ[ピシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

工程4で得られた化合物（4.77 g）、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド（0.19 g）および硫酸ジメチル（1.04 ml）の塩化メチレン（100 ml）溶液に、氷冷下激しく攪拌しながら、50%水酸化ナトリウム水溶液（30 ml）を10分かけて滴下した。反応液を室温にて1時間攪拌した後、氷冷下にて水を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；酢酸エチル）にて精製し、表題化合物（2.33 g）を得た。

【0207】

＜工程6＞

1, 4-ジアザ-4-(4-ブロモベンゼンスルホニル)-6-(メトキシメチル)-7-オキサスピロ[ピシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

工程5で得られた化合物（2.28 g）の1, 2-ジクロロエタン（25 ml）溶液を氷冷し、1, 8-ビス（N, N-ジメチルアミノ）ナフタレン（0.17 g）およびクロロギ酸1-クロロエチル（1.1 ml）を加え、30分間加熱還流した。反応液を放冷後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；酢酸エチル）にて精製することにより得られた分画をメタノール（25 ml）に溶解し、15分間加熱還流した。反応液を濃縮して得られた残渣を1 規定塩酸に溶解し、酢酸エチルにて洗浄した。水層に炭酸ナトリウムを加え、pH 10に調

整し、塩化メチレンにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、表題化合物（1.45 g）を得た。

【0208】

<工程7>

1, 4-ジアザ-4-(4-ブロモベンゼンスルホニル)-6-(メトキシメチル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

工程6で得られた化合物（1.30 g）および4-クロロピリジン塩酸塩（0.62 g）のエタノール（26 ml）溶液にジイソプロピルエチルアミン（2.39 ml）を加え、封管中150～160℃にて12時間攪拌した。反応液を放冷後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[Chromatorex NHTM（クロマトレックスNHTM）]（溶出溶媒；塩化メチレン～塩化メチレン：メタノール＝98：2）にて精製し、表題化合物（0.76 g）を得た。

【0209】

（実施例2）

1, 4-ジアザ-4-(4-ブロモベンゼンスルホニル)-6-(メトキシメチル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オン メタンスルホン酸塩の合成

実施例1<工程7>で得られた化合物（200 mg）のエタノール（4 ml）溶液に1 規定メタンスルホン酸-エタノール溶液（0.38 ml）を加え、30分攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣にジエチルエーテルを加えて結晶化させ、ろ取し、表題化合物（205 mg）を得た。

【0210】

（実施例3）

1, 4-ジアザ-4-(4-ブロモベンゼンスルホニル)-6-(エトキシカルボニル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

<工程1>

1, 4-ジアザ-1'-(ベンジルオキシカルボニル)-4-(4-ブロモベンゼンスルホニル)-6-(ヒドロキシメチル)-7-オキサスピロ[ピシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例1<工程3>で得られた化合物(6.64g)の1, 2-ジクロロエタン(72ml)溶液を氷冷し、クロロギ酸1-クロロエチル(3.03ml)を加え、1時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧下濃縮して得られた残渣をメタノール(72ml)に溶解し、30分間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧下濃縮して得られた残渣にジエチルエーテルを加えて結晶化した。上清を傾瀉により除去し、減圧下溶媒を留去した。得られた結晶(5.58g)の水(230ml)懸濁液を氷冷し、クロロギ酸ベンジル(1.92ml)および炭酸ナトリウム(4.05g)を加え、室温にて、30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; 塩化メチレン~塩化メチレン:メタノール=98:2)にて精製し、表題化合物(2.70g)を得た。

【0211】

<工程2>

1, 4-ジアザ-1'-(ベンジルオキシカルボニル)-4-(4-ブロモベンゼンスルホニル)-6-カルボキシ-7-オキサスピロ[ピシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

工程1で得られた化合物(1.91g)の塩化メチレン(19ml)溶液に、4-ヒドロキシ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン1-オキシルベンゾエート、フリーラジカル(9mg)を加え、氷冷下攪拌しながら5%重曹水(39ml)を滴下し、さらし粉(1.53g)を加えた。氷冷下30分間激しく攪拌後、1規定塩酸を用いpH1に調節し、塩化メチレンで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; 塩化メチレン:メタノール=90:10)にて精製し、表題化合物(1.04g)を得た。

【0212】

<工程3>

1, 4-ジアザ-1' - (ベンジルオキシカルボニル) - 4 - (4-ブロモベンゼンスルホニル) - 6 - (エトキシカルボニル) - 7-オキサスピロ [ピシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4' -ピペリジン] - 2-オンの合成

工程2で得られた化合物 (1. 00 g) のピリジン (10 ml) 溶液に、エタノール (0. 93 ml) を加え、氷冷下攪拌しながら p-トルエンスルホニルクロリド (1. 57 g) をゆっくり加えた後、外温 60℃ にて 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出し、有機層を水、希塩酸、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3: 1 ~ 1: 1) にて精製し、表題化合物 (0. 62 g) を得た。

【0213】

<工程4>

1, 4-ジアザ-4 - (4-ブロモベンゼンスルホニル) - 6 - (エトキシカルボニル) - 7-オキサスピロ [ピシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4' -ピペリジン] - 2-オンの合成

工程3で得られた化合物 (0. 60 g) のアセトニトリル (8 ml) 溶液に、氷冷下よう化トリメチルシリル (0. 34 ml) を加えた。氷冷下 30 分間攪拌した後、反応液に 1 規定塩酸を加え、n-ヘキサンで洗浄した。水層に飽和重曹水を加え pH 10 に調節し、クロロホルムにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [Chromatorex NHTM (クロマトレックス NHTM)] (溶出溶媒; 塩化メチレン: メタノール = 99: 1) にて精製し、表題化合物 (0. 37 g) を得た。

【0214】

<工程5>

1, 4-ジアザ-4 - (4-ブロモベンゼンスルホニル) - 6 - (エトキシカルボニル) - 7-オキサ-1' - (4-ピリジル) スピロ [ピシクロ [4. 3. 0]

】ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例1<工程7>と同様の方法で、工程4で得られた化合物(50mg)を用いて、表題化合物(26mg)を得た。

【0215】

(実施例4)

1, 4-ジアザ-4-(4-ブロモベンゼンスルホニル)-6-(ヒドロキシメチル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

<工程1>

1, 4-ジアザ-4-(4-ブロモベンゼンスルホニル)-6-(ヒドロキシメチル)-7-オキサスピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例3<工程4>と同様の方法で、実施例3<工程1>で得られた化合物(0.80g)を用いて、表題化合物(0.56g)を得た。

【0216】

<工程2>

1, 4-ジアザ-4-(4-ブロモベンゼンスルホニル)-6-(ヒドロキシメチル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例1<工程7>と同様の方法で、工程1で得られた化合物(0.54g)を用いて、表題化合物(0.29g)を得た。

【0217】

(実施例5)

1, 4-ジアザ-4-(4-ブロモベンゼンスルホニル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

<工程1>

4-ブromo-N-(2, 2-ジエトキシエチル)ベンゼンスルホンアミドの合成
アミノアセトアルデヒドジエチルアセタール(9.70ml)の塩化メチレン

(70 ml) 溶液に、氷冷下トリエチルアミン (10.0 ml) および 4-ブロモベンゼンスルホニルクロリド (19.00 g) を加え、氷冷下にて 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより得られた残渣に n-ヘキサン：ジエチルエーテル = 5 : 1 を加え結晶化し、結晶をろ取、風乾し、表題化合物 (21.30 g) を得た。

【0218】

<工程2>

エチル 2-[(4-ブロモベンゼンスルホニル) (2, 2-ジエトキシエチル) アミノ] アセテートの合成

工程1で得られた化合物 (24.80 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (250 ml) 溶液を氷冷し、炭酸カリウム (10.60 g) および ブロモ酢酸エチル (8.6 ml) を加え、室温にて、終夜攪拌した。反応液に ブロモ酢酸エチル (2.35 ml) を追加し、室温にて、終夜攪拌した。反応液を氷冷し、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、表題化合物 (29.80 g) を得た。

【0219】

<工程3>

エチル 2-[(4-ブロモベンゼンスルホニル) (ホルミルメチル) アミノ] アセテートの合成

トリフルオロ酢酸 (132 ml)、クロロホルム (20 ml)、水 (65 ml) の混合液に、氷冷下、工程2で得られた化合物 (15.00 g) のクロロホルム (45 ml) 溶液を 15 分かけて滴下した。氷冷下にて 1 時間、室温にて 1 時間攪拌した後、反応液に飽和重曹水を加え pH 8 に調節し、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、表題化合物 (9.54 g) を得た。

【0220】

<工程4>

1, 4-ジアザ-1'-ベンジル-4-(4-ブロモベンゼンスルホニル)-7

ーオキサスピロ [ピシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4' -ピペリジン] -2
-オンの合成

実施例 1 <工程 3>と同様の方法で、工程 3 で得られた化合物 (9. 54 g)
を用いて、表題化合物 (5. 57 g) を得た。

【0221】

<工程 5>

1, 4-ジアザ-4-(4-ブロモベンゼンスルホニル)-7-オキサスピロ [ピシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4' -ピペリジン] -2-オンの合成

実施例 1 <工程 6>と同様の方法で、工程 4 で得られた化合物 (5. 50 g)
を用いて、表題化合物 (2. 45 g) を得た。

【0222】

<工程 6>

1, 4-ジアザ-4-(4-ブロモベンゼンスルホニル)-7-オキサ-1' -
(4-ピリジル) スピロ [ピシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4' -ピペリジ
ン] -2-オンの合成

実施例 1 <工程 7>と同様の方法で、工程 5 で得られた化合物 (1. 95 g)
を用いて、表題化合物 (1. 12 g) を得た。

【0223】

(実施例 6)

1, 4-ジアザ-4-(4-ブロモベンゼンスルホニル)-1' -(3-クロロ
ピリジン-4-イル)-7-オキサスピロ [ピシクロ [4. 3. 0] ノナン-8
, 4' -ピペリジン] -2-オンの合成

実施例 5 <工程 6>で得られた化合物 (300 mg) の塩化メチレン (5 ml)
) およびアセトニトリル (16 ml) 溶液を氷冷し、N-クロロスクシンイミド
(87 mg) を加え、室温にて、2 日間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、
塩化メチレンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥
した。減圧下溶媒を留去することにより得られた残渣をシリカゲルカラムクロマ
トグラフィー [ChromatorexNHTM (クロマトレックスNHTM)] (溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル=5: 1~2: 1) にて精製し、表題化合

物(248mg)を得た。

【0224】

(実施例7)

光学活性1, 4-ジアザ-4-(4-ブロモベンゼンスルホニル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オン(保持時間15分)および光学活性1, 4-ジアザ-4-(4-ブロモベンゼンスルホニル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オン(保持時間17分)の合成

実施例5<工程6>で得られた化合物(1.00g)のメタノール(30ml)溶液に、(2S, 3S)-(+)-O, O'-ジベンゾイル酒石酸一水和物(0.74g)を加え1時間放置した。析出した不溶物をろ取りメタノールで洗浄した。不溶物にメタノールを加え1時間加熱還流し、放冷後、析出した不溶物をろ取りメタノールで洗浄した。得られた不溶物を遊離塩基とし、保持時間15分[HPLC: CHIRALCELTMOD(ダイセル化学工業(株)製、ヘキサン:エタノール=1:1)]の表題化合物(115mg)を得た。なお、この化合物の光学純度は、98.9%e. e.であった。

また、実施例5<工程6>で得られた化合物(1.00g)および(2R, 3R)-(-)-O, O'-ジベンゾイル酒石酸一水和物(0.74g)を用いて同様の操作をおこない、保持時間17分[HPLC: CHIRALCELTMOD(ダイセル化学工業(株)製、ヘキサン:エタノール=1:1)]の表題化合物(132mg)を得た。なお、この化合物の光学純度は、99.8%e. e.であった。

【0225】

(実施例8)

1, 4-ジアザ-4-(4-ブロモベンゼンスルホニル)-1'-(2-クロロピリミジン-4-イル)-6-(メトキシメチル)-7-オキサスピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例1<工程6>で得られた化合物(353mg)および2, 4-ジクロロ

ピリミジン (111 mg) のイソアミルアルコール (5 ml) 懸濁液に、炭酸水素ナトリウム (219 mg) を加え、70℃で2時間攪拌した。放冷後反応液に水を加え、塩化メチレンにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [Chromatorex NHTM (クロマトレックス NHTM)] (溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1 ~ 1:2) にて精製し、表題化合物 (331 mg) を得た。

【0226】

(実施例9)

1, 4-ジアザ-4-(4-ブロモベンゼンスルホニル)-1'-(2-クロロピリミジン-4-イル)-7-オキサスピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4'-ピペリジン] -2-オンの合成

実施例8と同様の方法で実施例5<工程5>で得られた化合物 (348 mg) を用いて、表題化合物 (275 mg) を得た。

【0227】

(実施例10)

1, 4-ジアザ-4-(4-ブロモベンゼンスルホニル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジニル)スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4'-ピペリジン] -2-オンの合成

実施例5<工程5>で得られた化合物 (0.30 g) のエタノール (15 ml) 溶液に、WO98/21188記載の方法により合成した4-クロロピリミジン塩酸塩 (0.17 g) および炭酸水素ナトリウム (0.59 g) を加え、4時間加熱還流した。放冷後、反応液を減圧下濃縮して得られた残渣に水を加え、塩化メチレンにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣にジエチルエーテルを加え結晶化し、ろ取、風乾し、表題化合物 (0.25 g) を得た。

【0228】

(実施例11)

1, 4-ジアザ-4-(4-ブロモベンゼンスルホニル)-1'-(4-ニトロ

フェニル) - 7 - オキサスピロ [ピシクロ [4. 3. 0] ノナン - 8, 4' - ピペリジン] - 2 - オンの合成

実施例 5 <工程 5> で得られた化合物 (430 mg) の N, N - ジメチルホルムアミド (4 ml) 溶液に、炭酸カリウム (221 mg) および 4 - フルオロニトロベンゼン (212 mg) を加え、終夜攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 塩化メチレン ~ 塩化メチレン : メタノール = 98 : 2) にて精製し、表題化合物 (423 mg) を得た。

【0229】

(実施例 12)

1, 4 - ジアザ - 4 - (4 - ブロモベンゼンスルホニル) - 7 - オキサ - 1' - (ピリジン - 4 - イルメチル) スピロ [ピシクロ [4. 3. 0] ノナン - 8, 4' - ピペリジン] - 2 - オンの合成

実施例 5 <工程 5> で得られた化合物 (100 mg) の塩化メチレン (1 ml) 溶液に 3 A モレキュラーシーブス (31 mg)、酢酸 (40 μ l) および 4 - ホルミルピリジン (27 mg) を加え、室温にて、30 分攪拌した。反応液を氷冷し、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (122 mg) を加え、室温にて 3 日間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え pH 9 に調節した。不溶物を濾過により除去して、塩化メチレンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 塩化メチレン ~ 塩化メチレン : メタノール = 97 : 3) にて精製し、表題化合物 (105 mg) を得た。

【0230】

(実施例 13)

1, 4, 7 - トリアザ - 4 - (4 - ブロモベンゼンスルホニル) - 1' - (4 - ピリジル) スピロ [ピシクロ [4. 3. 0] ノナン - 8, 4' - ピペリジン] - 2 - オンの合成

<工程 1>

1, 4, 7-トリアザ-1'-ベンジル-4-(4-ブロモベンゼンスルホニル)スピロ[ピシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例1<工程3>と同様の方法で、実施例5<工程3>で得られた化合物(7.41g)を用い、4-(アミノメチル)-1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジンの代わりに4-アミノ-4-(アミノメチル)-1-ベンジルピペリジン(4.01g)を用いて表題化合物(7.36g)を得た。

【0231】

<工程2>

1, 4, 7-トリアザ-4-(4-ブロモベンゼンスルホニル)スピロ[ピシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例1<工程6>と同様の方法で、工程1で得られた化合物(7.00g)を用いて、表題化合物(2.77g)を得た。

【0232】

<工程3>

1, 4, 7-トリアザ-4-(4-ブロモベンゼンスルホニル)-1'-(4-ピリジル)スピロ[ピシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例1<工程7>と同様の方法で、工程2で得られた化合物(0.50g)を用いて、表題化合物(0.33g)を得た。

【0233】

(実施例14)

1, 4, 7-トリアザ-4-(4-ブロモベンゼンスルホニル)-7-メチル-1'-(4-ピリジル)スピロ[ピシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例12と同様の方法で、実施例13<工程3>で得られた化合物(170mg)を用い、4-ホルミルピリジンの代わりにパラホルムアルデヒド(22mg)を用いて表題化合物(141mg)を得た。

【0234】

(実施例 1 5)

1, 4-ジアザ-4-(4-クロロベンゼンスルホニル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ピシクロ[4. 3. 0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

<工程 1>

エチル 2-[(ベンジルオキシカルボニル)(2, 2-ジエトキシエチル)アミノ]アセテートの合成

アミノアセトアルデヒドジエチルアセタール(133g)のN, N-ジメチルホルムアミド(400ml)溶液に、炭酸セシウム(326g)、よう化ナトリウム(15.00g)を加え、氷冷し、ブromo酢酸エチル(167g)を内温18℃以下で滴下し、その後室温にて4時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、濃塩酸でpH1とし、酢酸エチルで抽出した。水層を炭酸ナトリウムでpH10とし、塩化メチレンで抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより得られた残渣を塩化メチレン(850ml)に溶解し、トリエチルアミン(117ml)を加えた後、氷冷下、クロロギ酸ベンジル(120ml)を40分かけて滴下した。反応液を室温にて終夜攪拌した後、氷冷し、1規定塩酸を加えて分液した。水層を塩化メチレンでさらに抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去することにより得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:5~1:3)にて精製し、表題化合物(254g)を得た。

【0235】

<工程 2>

エチル 2-[(ベンジルオキシカルボニル)(ホルミルメチル)アミノ]アセテートの合成

実施例 5<工程 3>と同様の方法で、工程 1 で得られた化合物(126g)を用いて、表題化合物(90.30g)を得た。

【0236】

<工程 3>

1, 4-ジアザ-1'-ベンジル-4-(ベンジルオキシカルボニル)-7-オキサスピロ[ピシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

工程2で得られた化合物(90.30g)および4-(アミノメチル)-1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン(71.30g)のトルエン(1000ml)溶液を、ディーン・スターク装置を用いて、1時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮して得られた残渣をメタノール(1000ml)に溶解し、氷冷下、水酸化リチウム(13.60g)の水(100ml)溶液を滴下した。反応液を室温にて1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた残渣を塩化メチレン(1000ml)に溶解し、氷冷下、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(62.20g)を徐々に加えた。反応液を室温にて終夜攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え分液し、水層を塩化メチレンでさらに抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; 塩化メチレン:メタノール=97:3~90:10)にて精製した。目的物を含むフラクションを減圧下濃縮し、n-ヘキサン:ジエチルエーテル=1:2で結晶化、ろ取、風乾し、表題化合物(86.00g)を得た。

【0237】

<工程4>

1, 4-ジアザ-4-(ベンジルオキシカルボニル)-7-オキサスピロ[ピシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例1<工程6>と同様の方法で、工程3で得られた化合物(50.00g)を用いて、表題化合物(26.80g)を得た。

【0238】

<工程5>

1, 4-ジアザ-4-(ベンジルオキシカルボニル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ピシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例1<工程7>と同様の方法で、工程4で得られた化合物(5.00g)

を用いて、表題化合物（3.33g）を得た。

【0239】

<工程6>

1, 4-ジアザ-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ピシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

工程5で得られた化合物（3.20g）のメタノール（50ml）溶液に10%パラジウム-活性炭素（0.64g）を加え、水素雰囲気下、室温にて3時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、減圧下溶媒を留去し、表題化合物（2.20g）を得た。

【0240】

<工程7>

1, 4-ジアザ-4-(4-クロロベンゼンスルホニル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ピシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

工程6で得られた化合物（197mg）の塩化メチレン（3.5ml）溶液を氷冷し、トリエチルアミン（95 μ l）および4-クロロベンゼンスルホニルクロリド（143mg）を加えた後、室温にて、10分間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、塩化メチレンにて抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[ChromatorexNHTM（クロマトレックスNHTM）]（溶出溶媒；塩化メチレン～塩化メチレン：メタノール=99：1）にて精製し、表題化合物（283mg）を得た。

【0241】

（実施例16）

1, 4-ジアザ-4-ベンゼンスルホニル-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ピシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例15<工程7>と同様の方法で、実施例15<工程6>で得られた化合物（280mg）を用い、4-クロロベンゼンスルホニルクロリドの代わりにベ

ンゼンスルホニルクロリド (171 mg) を用いて、表題化合物 (248 mg) を得た。

【0242】

(実施例 17)

1, 4-ジアザ-4-(ナフタレン-2-イルスルホニル)-7-オキサー1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例 15<工程 7>と同様の方法で、実施例 15<工程 6>で得られた化合物 (0.28 g) を用い、4-クロロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに2-ナフタレンスルホニルクロリド (0.22 g) を用いて、表題化合物 (0.36 g) を得た。

【0243】

(実施例 18)

1, 4-ジアザ-4-(4-ブロモベンゾイル)-7-オキサー1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例 15<工程 6>で得られた化合物 (280 mg) の塩化メチレン (3.5 ml) 溶液を氷冷し、トリエチルアミン (0.16 ml) を加え、次いで4-ブロモベンゾイルクロリド (255 mg) の塩化メチレン (1.5 ml) 溶液を滴下し、氷冷下にて30分間、室温にて45分間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、塩化メチレンにて抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [Chromatorex NHTM (クロマトレックス NHTM)] (溶出溶媒; 酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:5 ~ 酢酸エチル) にて精製し、表題化合物 (259 mg) を得た。

【0244】

(実施例 19)

1, 4-ジアザ-4-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-7-オキサー1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリ

ジン] - 2-オンの合成

実施例 15<工程 7>と同様の方法で、実施例 15<工程 6>で得られた化合物 (200 mg) を用い、4-クロロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド (140 mg) を用いて、表題化合物 (190 mg) を得た。

【0245】

(実施例 20)

1, 4-ジアザ-4- (6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-イルスルホニル) -7-オキサ-1' - (4-ピリジル) スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4' -ピペリジン] -2-オンの合成

実施例 15<工程 7>と同様の方法で、実施例 15<工程 6>で得られた化合物 (100 mg) を用い、4-クロロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルクロリド (102 mg) を用いて、表題化合物 (135 mg) を得た。

【0246】

(実施例 21)

1, 4-ジアザ-4- [2- (5-クロロチオフェン-2-イル) エテンスルホニル] -7-オキサ-1' - (4-ピリジル) スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4' -ピペリジン] -2-オンの合成

実施例 15<工程 7>と同様の方法で、実施例 15<工程 6>で得られた化合物 (90 mg) を用い、4-クロロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに2- (5-クロロチオフェン-2-イル) エテンスルホニルクロリド (84 mg) を用いて、表題化合物 (110 mg) を得た。

【0247】

(実施例 22)

1, 4-ジアザ-4- (5-クロロベンゾ [b] フラン-2-イルスルホニル) -7-オキサ-1' - (4-ピリジル) スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4' -ピペリジン] -2-オンの合成

実施例 15<工程 7>と同様の方法で、実施例 15<工程 6>で得られた化合

物（130mg）を用い、4-クロロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに5-クロロベンゾ[b]フラン-2-スルホニルクロリド（125mg）を用いて、表題化合物（185mg）を得た。

【0248】

（実施例23）

1, 4-ジアザ-4-（ベンゾ[b]チオフェン-2-イルスルホニル）-7-オキサ-1'-（4-ピリジル）スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例15<工程7>と同様の方法で、実施例15<工程6>で得られた化合物（50mg）を用い、4-クロロベンゼンスルホニルクロリドの代わりにベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルクロリド（41mg）を用いて、表題化合物（70mg）を得た。

【0249】

（実施例24）

1, 4-ジアザ-4-（6-クロロベンゾ[b]フラン-2-イルスルホニル）-7-オキサ-1'-（4-ピリジル）スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例15<工程7>と同様の方法で、実施例15<工程6>で得られた化合物（50mg）を用い、4-クロロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに6-クロロベンゾ[b]フラン-2-スルホニルクロリド（44mg）を用いて、表題化合物（76mg）を得た。

【0250】

（実施例25）

1, 4-ジアザ-4-（5-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-イルスルホニル）-7-オキサ-1'-（4-ピリジル）スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例15<工程7>と同様の方法で、実施例15<工程6>で得られた化合物（50mg）を用い、4-クロロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに5-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルクロリド（46mg）を用いて

、表題化合物（85mg）を得た。

【0251】

（実施例26）

1, 4-ジアザ-4-(6-クロロ-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イルスルホニル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例15<工程7>と同様の方法で、実施例15<工程6>で得られた化合物（20mg）を用い、4-クロロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに6-クロロ-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルクロリド（20mg）を用いて、表題化合物（23mg）を得た。

【0252】

（実施例27）

1, 4-ジアザ-4-(5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-イルスルホニル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例15<工程7>と同様の方法で、実施例15<工程6>で得られた化合物（50mg）を用い、4-クロロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに5-クロロ-3-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルクロリド（49mg）を用いて、表題化合物（83mg）を得た。

【0253】

（実施例28）

1, 4-ジアザ-4-(5-ブロモベンゾ[b]フラン-2-イルスルホニル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例15<工程7>と同様の方法で、実施例15<工程6>で得られた化合物（464mg）を用い、4-クロロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに5-ブロモベンゾ[b]フラン-2-スルホニルクロリド（475mg）を用いて、表題化合物（820mg）を得た。

【0254】

(実施例 29)

1, 4-ジアザ-4-(5-フルオロベンゾ [b] チオフェン-2-イルスルホニル)-7-オキサー-1'-(4-ピリジル)スピロ [ピシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例 15<工程 7>と同様の方法で、実施例 15<工程 6>で得られた化合物 (50 mg) を用い、4-クロロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに5-フルオロベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルクロリド (43 mg) を用いて、表題化合物 (89 mg) を得た。

【0255】

(実施例 30)

1, 4-ジアザ-4-(2-クロロキノリン-6-イルスルホニル)-7-オキサー-1'-(4-ピリジル)スピロ [ピシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例 15<工程 7>と同様の方法で、実施例 15<工程 6>で得られた化合物 (50 mg) を用い、4-クロロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに2-クロロキノリン-6-スルホニルクロリド (45 mg) を用いて、表題化合物 (90 mg) を得た。

【0256】

(実施例 31)

1, 4-ジアザ-4-シクロヘキサンスルホニル-7-オキサー-1'-(4-ピリジル)スピロ [ピシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例 15<工程 6>で得られた化合物 (420 mg) の塩化メチレン (5 ml) 溶液を氷冷し、N, O-ビス (トリメチルシリル) アセトアミド (0.39 ml) を加え5分間攪拌した後、シクロヘキサンスルホニルクロリド (292 mg) の塩化メチレン (3 ml) 溶液を滴下した。反応液を0℃にて3日間、室温にて3時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、塩化メチレンにて抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [Chromatorex

NHTM (クロマトレックスNHTM)] (溶出溶媒; 塩化メチレン~塩化メチレン : メタノール = 9 8 : 2) にて精製し、表題化合物 (2 7 0 m g) を得た。

【 0 2 5 7 】

(実施例 3 2)

1, 4-ジアザ-4-メタンスルホニル-7-オキサ-1' - (4-ピリジル) スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4' -ピペリジン] -2-オンの合成

実施例 3 1 と同様の方法で、実施例 1 5 <工程 6> で得られた化合物 (4 9 m g) を用い、シクロヘキサンスルホニルクロリドの代わりにメタンスルホニルクロリド (2 3 m g) を用いて、表題化合物 (1 6 m g) を得た。

【 0 2 5 8 】

(実施例 3 3)

1, 4-ジアザ-4- (4-ブロモベンゼンスルフィニル) -7-オキサ-1' - (4-ピリジル) スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4' -ピペリジン] -2-オンの合成

実施例 3 1 と同様の方法で、実施例 1 5 <工程 6> で得られた化合物 (1 2 2 m g) を用い、シクロヘキサンスルホニルクロリドの代わりに4-ブロモベンゼンスルフィニルクロリド (1 2 1 m g) を用いて、表題化合物 (3 9 m g) を得た。

【 0 2 5 9 】

(実施例 3 4)

1, 4-ジアザ-4- (4-ブロモベンジル) -7-オキサ-1' - (4-ピリジル) スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4' -ピペリジン] -2-オンの合成

実施例 1 2 と同様の方法で、実施例 1 5 <工程 6> で得られた化合物 (3 0 m g) を用い、4-ホルミルピリジンの代わりに4-ブロモベンズアルデヒド (2 1 m g) を用いて表題化合物 (3 4 m g) を得た。

【 0 2 6 0 】

(実施例 3 5)

1, 4-ジアザ-1' - (4-ブロモベンゼンスルホニル) - 7-オキサ-4-(ピリジン-4-イルメチル)スピロ[ビシクロ[4. 3. 0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

<工程1>

1, 4-ジアザ-4-(ベンジルオキシカルボニル)-1' - (4-ブロモベンゼンスルホニル) - 7-オキサスピロ[ビシクロ[4. 3. 0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例15<工程7>と同様の方法で、実施例15<工程4>で得られた化合物(98mg)を用い、4-クロロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに4-ブロモベンゼンスルホニルクロリド(80mg)を用いて、表題化合物(142mg)を得た。

【0261】

<工程2>

1, 4-ジアザ-1' - (4-ブロモベンゼンスルホニル) - 7-オキサスピロ[ビシクロ[4. 3. 0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例3<工程4>と同様の方法で、工程1で得られた化合物(137mg)を用いて、表題化合物(95mg)を得た。

【0262】

<工程3>

1, 4-ジアザ-1' - (4-ブロモベンゼンスルホニル) - 7-オキサ-4-(ピリジン-4-イルメチル)スピロ[ビシクロ[4. 3. 0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例12と同様の方法で、工程2で得られた化合物(25mg)を用いて、表題化合物(26mg)を得た。

【0263】

(実施例36)

1, 4-ジアザ-4-(4-ブロモベンゼンスルホニル) - 7-オキサスピロ[ビシクロ[4. 3. 0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]の合成

1. 0Mボラン-テトラヒドロフラン錯体(テトラヒドロフラン溶液; 2ml

）を氷冷し、実施例5<工程6>で得られた化合物（300mg）のテトラヒドロフラン（2ml）溶液を5分かけて滴下した。反応液を室温にて3時間、加熱還流下にて25分間攪拌した。放冷後、反応液を氷冷し10%塩化水素-メタノール溶液を加え、室温にて10分間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、塩化メチレンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔ChromatorexNHTM（クロマトレックスNHTM）〕（溶出溶媒；n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1～1：1）にて精製し、表題化合物（32mg）を得た。

【0264】

（実施例37）

1, 4-ジアザ-4-（インドール-2-イルスルホニル）-7-オキサー1'-（4-ピリジル）スピロ〔ビシクロ〔4.3.0〕ノナン-8, 4'-ピペリジン〕-2-オンの合成

<工程1>

1, 4-ジアザ-4-〔1-（ベンゼンスルホニル）インドール-2-イルスルホニル〕-7-オキサー1'-（4-ピリジル）スピロ〔ビシクロ〔4.3.0〕ノナン-8, 4'-ピペリジン〕-2-オンの合成

実施例15<工程7>と同様の方法で、実施例15<工程6>で得られた化合物（100mg）を用い、4-クロロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに1-（ベンゼンスルホニル）インドール-2-スルホニルクロリド（123mg）を用いて、表題化合物（96mg）を得た。

【0265】

<工程2>

1, 4-ジアザ-4-（インドール-2-イルスルホニル）-7-オキサー1'-（4-ピリジル）スピロ〔ビシクロ〔4.3.0〕ノナン-8, 4'-ピペリジン〕-2-オンの合成

工程1で得られた化合物（38mg）のテトラヒドロフラン（0.35ml）溶液を氷冷し、水酸化カリウム（3.54mg）のメタノール（0.39ml）

溶液を加え、室温にて4時間攪拌した。反応液を再度氷冷し、飽和塩化アンモニウム水、次いで飽和重曹水を加えた。塩化メチレンにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ChromatorexNHTM (クロマトレックスNHTM)] (溶出溶媒; 塩化メチレン～塩化メチレン:メタノール=99:1) にて精製し、表題化合物 (7mg) を得た。

【0266】

(実施例38)

1, 4-ジアザ-4-(5-エチニルベンゾ [b] フラン-2-イルスルホニル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ [ピシクロ [4.3.0] ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

<工程1>

1, 4-ジアザ-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)-4-[5-[(トリメチルシリル)エチニル]ベンゾ [b] フラン-2-イルスルホニル]スピロ [ピシクロ [4.3.0] ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例28で得られた化合物 (200mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (2.5ml) 溶液に、酢酸パラジウム (1mg)、トリフェニルホスフィン (2mg)、トリエチルアミン (0.5ml) および (トリメチルシリル) アセチレン (77 μ l) を加え、120℃にて1時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ChromatorexNHTM (クロマトレックスNHTM)] (溶出溶媒; n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1～1:9) にて精製し、表題化合物 (110mg) を得た。

【0267】

<工程2>

1, 4-ジアザ-4-(5-エチニルベンゾ [b] フラン-2-イルスルホニル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ [ピシクロ [4.3.0] ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

工程1で得られた化合物(100mg)のメタノール(8ml)溶液に、炭酸カリウム(122mg)を加え、室温にて、2時間攪拌した。不溶物をろ去し、塩化メチレンで洗浄した。ろ液と洗液合し、減圧下濃縮して得られた残渣に水を加え、塩化メチレンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[ChromatorexNHTM(クロマトレックスNHTM)](溶出溶媒;n-ヘキサン:酢酸エチル=1:9)にて精製し、表題化合物(48mg)を得た。

【0268】

(実施例39)

1, 4-ジアザ-4-ベンジル-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例12と同様の方法で、実施例15<工程6>で得られた化合物(260mg)を用い、4-ホルミルピリジンの代わりにベンズアルデヒド(0.1ml)を用いて表題化合物(200mg)を得た。

【0269】

(実施例40)

1, 4-ジアザ-4-ベンゼンスルホニル-1'-(3-クロロピリジン-4-イル)-7-オキサスピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例6と同様の方法で、実施例16で得られた化合物(0.50g)を用いて、表題化合物(0.40g)を得た。

【0270】

(実施例41)

1, 4, 7-トリアザ-4-ベンゼンスルホニル-7-メチル-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例14で得られた化合物(350mg)のメタノール(7ml)懸濁液に、1規定塩酸(3.36ml)、次いで10%パラジウム-活性炭素(70mg

）を加え、水素雰囲気下、室温にて3日間攪拌した。反応液をセライトろ過し、減圧下溶媒を留去して得られた残渣に飽和重曹水を加え、塩化メチレンにて抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に酢酸エチルを加えて結晶化し、ろ取、風乾し、表題化合物（152mg）を得た。

【0271】

（実施例42）

1, 4-ジアザ-4-ベンゼンスルホニル-6-(メトキシメチル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ピシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例41と同様の方法で、実施例1<工程7>で得られた化合物（240mg）を用いて、表題化合物（167mg）を得た。

【0272】

（実施例43）

1, 4-ジアザ-4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ピシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

<工程1>

1, 4-ジアザ-1'-ベンジル-7-オキサスピロ[ピシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例3<工程4>と同様の方法で、実施例15<工程3>で得られた化合物（0.93g）を用いて、表題化合物（0.65g）を得た。

【0273】

<工程2>

1, 4-ジアザ-1'-ベンジル-4-(7-クロロ-4-オキソ-4H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-7-オキサスピロ[ピシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例15<工程7>と同様の方法で、工程1で得られた化合物（0.50g）を用い、4-クロロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに7-クロロ-4-

オキソ-4 H-ベンゾピラン-3-スルホニルクロリド (0.46 g) を用いて、表題化合物 (0.49 g) を得た。

【0274】

<工程3>

1, 4-ジアザ-1'-ベンジル-4-(7-クロロ-2 H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-7-オキサスピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

工程2で得られた化合物 (420 mg) のメタノール (10 ml) 溶液を氷冷し、水素化ホウ素ナトリウム (44 mg) を加え、室温にて、1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和重曹水を加え、塩化メチレンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣を塩化メチレン (10 ml) に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン (0.65 ml) 次いでメタンスルホニルクロリド (0.12 ml) を加え、室温にて、1時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え30分間攪拌した後、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒; 酢酸エチル) にて精製し、表題化合物 (334 mg) を得た。

【0275】

<工程4>

1, 4-ジアザ-4-(7-クロロ-2 H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-7-オキサスピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例1<工程6>と同様の方法で、工程3で得られた化合物 (330 mg) を用いて、表題化合物 (217 mg) を得た。

【0276】

<工程5>

1, 4-ジアザ-4-(7-クロロ-2 H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例 1 <工程 7>と同様の方法で、工程 4 で得られた化合物 (5 0 m g) を用いて、表題化合物 (3 5 m g) を得た。

【0 2 7 7】

(実施例 4 4)

1, 4-ジアザ-4-(2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

<工程 1>

1, 4-ジアザ-1'-ベンジル-4-ビニルスルホニル-7-オキサスピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例 1 5 <工程 7>と同様の方法で、実施例 4 3 <工程 1>で得られた化合物 (2 7 0 m g) を用い、4-クロロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに2-クロロエタンスルホニルクロリド (1 7 5 m g) を用いて、表題化合物 (3 0 0 m g) を得た。

【0 2 7 8】

<工程 2>

1, 4-ジアザ-4-(2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1'-ベンジル-7-オキサスピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

工程 1 で得られた化合物 (3 0 0 m g) およびサリチルアルデヒド (1 1 2 m g) のt-ブタノール (2 5 m l) 溶液に、カリウムt-ブトキシド (2 5 m g) を加え、1 0 時間加熱還流した。放冷後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール= 9 : 1) にて精製し、表題化合物 (1 3 0 m g) を得た。

【0 2 7 9】

<工程 3>

1, 4-ジアザ-4-(2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-7-オキサスピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例1<工程6>と同様の方法で、工程2で得られた化合物(130mg)を用いて、表題化合物(70mg)を得た。

【0280】

<工程4>

1, 4-ジアザ-4-(2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ペリジン]-2-オンの合成

実施例1<工程7>と同様の方法で、工程3で得られた化合物(100mg)を用いて、表題化合物(40mg)を得た。

【0281】

(実施例45)

1, 4-ジアザ-4-(6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-イルスルホニル)-6-(メトキシメチル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ペリジン]-2-オンの合成

<工程1>

エチル2-[(ベンジルオキシカルボニル)(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロパン-1-イル)アミノ]アセテートの合成

グリシンエチルエステル(19.30g)およびグリシジルメチルエーテル(16.50g)のエタノール(60ml)溶液を室温にて6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し得られた残渣をTHF(100ml)に溶解し、水(100ml)次いで炭酸ナトリウム(16.00g)を加えた。氷冷下、反応液にクロロギ酸ベンジル(21.6ml)を滴下し、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1)にて精製し、表題化合物(13.50g)を得た。

【0282】

<工程2>

エチル2-[(ベンジルオキシカルボニル)(3-メトキシ-2-オキソプロパ

ン-1-イル) アミノ] アセテートの合成

工程1で得られた化合物(20.00g)の塩化メチレン(80ml)溶液に、臭化カリウム(0.73g)の水(123ml)溶液および4-ヒドロキシ-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン1-オキシルベンゾエート、フリーラジカル(170mg)を加えた。反応液を氷冷し、5wt%次亜塩素酸ナトリウム水溶液(115ml)に水(115ml)および炭酸水素ナトリウム(11.50g)を加えて調整した溶液を、内温5℃で滴下した。滴下終了後、反応液を塩化メチレンで抽出し、有機層を10%チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、表題化合物(19.60g)を得た。

【0283】

<工程3>

1,4-ジアザ-1'-ベンジル-4-(ベンジルオキシカルボニル)-6-(メトキシメチル)-7-オキサスピロ[ピシクロ[4.3.0]ノナン-8,4'-ピペリジン]-2-オンの合成

工程2で得られた化合物(5.10g)および4-(アミノメチル)-1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン(4.17g)のトルエン溶液(100ml)を、封管中160~170℃にて6時間攪拌した。反応液を放冷後、減圧下濃縮することにより得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒; 酢酸エチル)にて精製し、表題化合物(6.30g)を得た。

【0284】

<工程4>

1,4-ジアザ-4-(ベンジルオキシカルボニル)-6-(メトキシメチル)-7-オキサスピロ[ピシクロ[4.3.0]ノナン-8,4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例1<工程6>と同様の方法で、工程3で得られた化合物(3.50g)を用いて、表題化合物(2.23g)を得た。

【0285】

<工程5>

1, 4-ジアザ-4-(ベンジルオキシカルボニル)-6-(メトキシメチル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例1<工程7>と同様の方法で、工程4で得られた化合物(2.10g)を用いて、表題化合物(1.25g)を得た。

【0286】

<工程6>

1, 4-ジアザ-6-(メトキシメチル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例15<工程6>と同様の方法で、工程5で得られた化合物(1.24g)を用いて、表題化合物(0.84g)を得た。

【0287】

<工程7>

1, 4-ジアザ-4-(6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-イルスルホニル)-6-(メトキシメチル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例15<工程7>と同様の方法で、工程6で得られた化合物(90mg)を用い、4-クロロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルクロリド(72mg)を用いて、表題化合物(115mg)を得た。

【0288】

(実施例46)

1, 4-ジアザ-4-[2-(5-クロロチオフェン-2-イル)エテンスルホニル]-6-(メトキシメチル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例15<工程7>と同様の方法で、実施例45<工程6>で得られた化合物(100mg)を用い、4-クロロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに2-(5-クロロチオフェン-2-イル)エテンスルホニルクロリド(73mg)

を用いて、表題化合物（137mg）を得た。

【0289】

（実施例47）

1, 4-ジアザ-4-(5-クロロベンゾ[b]フラン-2-イルスルホニル)-6-(メトキシメチル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例15<工程7>と同様の方法で、実施例45<工程6>で得られた化合物（100mg）を用い、4-クロロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに5-クロロベンゾ[b]フラン-2-スルホニルクロリド（76mg）を用いて、表題化合物（137mg）を得た。

【0290】

（実施例48）

1, 4-ジアザ-4-(2-クロロキノリン-6-イルスルホニル)-6-(メトキシメチル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例15<工程7>と同様の方法で、実施例45<工程6>で得られた化合物（50mg）を用い、4-クロロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに2-クロロキノリン-6-スルホニルクロリド（39mg）を用いて、表題化合物（68mg）を得た。

【0291】

（実施例49）

1, 4-ジアザ-4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-6-(メトキシメチル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

<工程1>

1, 4-ジアザ-1'-ベンジル-6-(メトキシメチル)-7-オキサスピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例3<工程4>と同様の方法で、実施例45<工程3>で得られた化合物（6.30g）を用いて、表題化合物（3.01g）を得た。

【0292】

<工程2>

1, 4-ジアザ-1'-ベンジル-4-(7-クロロ-4-オキソ-4H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-6-(メトキシメチル)-7-オキサスピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例15<工程7>と同様の方法で、工程1で得られた化合物(2.85g)を用い、4-クロロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに7-クロロ-4-オキソ-4H-ベンゾピラン-3-スルホニルクロリド(2.53g)を用いて、表題化合物(0.86g)を得た。

【0293】

<工程3>

1, 4-ジアザ-1'-ベンジル-4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-6-(メトキシメチル)-7-オキサスピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例43<工程3>と同様の方法で、工程2で得られた化合物(700mg)を用い、表題化合物(482mg)を得た。

【0294】

<工程4>

1, 4-ジアザ-4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-6-(メトキシメチル)-7-オキサスピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例1<工程6>と同様の方法で、工程3で得られた化合物(480mg)を用いて、表題化合物(345mg)を得た。

【0295】

<工程5>

1, 4-ジアザ-4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-6-(メトキシメチル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例1<工程7>と同様の方法で、工程4で得られた化合物(330mg)

を用いて、表題化合物（160mg）を得た。

【0296】

（実施例50）

1, 4, 7-トリアザ-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

<工程1>

1, 4, 7-トリアザ-1'-ベンジル-4-(ベンジルオキシカルボニル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例1<工程3>と同様の方法で、実施例15<工程2>で得られた化合物（7.43g）を用い、4-(アミノメチル)-1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジンの代わりに4-アミノ-4-(アミノメチル)-1-ベンジルピペリジン（7.00g）を用いて表題化合物（8.99g）を得た。

【0297】

<工程2>

1, 4, 7-トリアザ-4-(ベンジルオキシカルボニル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例1<工程6>と同様の方法で、工程1で得られた化合物（6.00g）を用いて、表題化合物（3.66g）を得た。

【0298】

<工程3>

1, 4, 7-トリアザ-4-(ベンジルオキシカルボニル)-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例1<工程7>と同様の方法で、工程2で得られた化合物（3.66g）を用いて、表題化合物（2.85g）を得た。

【0299】

<工程4>

1, 4, 7-トリアザ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例15<工程6>と同様の方法で、工程3で得られた化合物(1.20g)を用いて、表題化合物(0.77g)を得た。

【0300】

<工程5>

1, 4, 7-トリアザ-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例15<工程7>と同様の方法で、工程4で得られた化合物(20mg)を用い、4-クロロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリド(20mg)を用いて、表題化合物(28mg)を得た。

【0301】

(実施例51)

1, 4, 7-トリアザ-4-(6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-イルスルホニル)-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例15<工程7>と同様の方法で、実施例50<工程4>で得られた化合物(120mg)を用い、4-クロロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-イルスルホニルクロリド(123mg)を用いて、表題化合物(143mg)を得た。

【0302】

(実施例52)

1, 4, 7-トリアザ-4-[2-(5-クロロチオフェン-2-イル)エテンスルホニル]-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例15<工程7>と同様の方法で、実施例50<工程4>で得られた化合物(120mg)を用い、4-クロロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに2

ー (5-クロロチオフエン-2-イル) エテンスルホニルクロリド (112 mg) を用いて、表題化合物 (123 mg) を得た。

【0303】

(実施例53)

1, 4, 7-トリアザ-4-(5-クロロベンゾ [b] フラン-2-イルスルホニル)-1'-(4-ピリジル)スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例15<工程7>と同様の方法で、実施例50<工程4>で得られた化合物 (120 mg) を用い、4-クロロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに5-クロロベンゾ [b] フラン-2-イルスルホニルクロリド (115 mg) を用いて、表題化合物 (135 mg) を得た。

【0304】

(実施例54)

1, 4, 7-トリアザ-4-ベンゼンスルホニル-1'-(4-ピリジル)スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例15<工程7>と同様の方法で、実施例50<工程4>で得られた化合物 (210 mg) を用い、4-クロロベンゼンスルホニルクロリドの代わりにベンゼンスルホニルクロリド (102 μ l) を用いて、表題化合物 (170 mg) を得た。

【0305】

(実施例55)

1, 4, 7-トリアザ-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-7-メチル-1'-(4-ピリジル)スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

<工程1>

1, 4, 7-トリアザ-4-(ベンジルオキシカルボニル)-7-メチル-1'-(4-ピリジル)スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例12と同様の方法で、実施例50<工程3>で得られた化合物 (1. 6

5 g) を用い、4-ホルミルピリジンの代わりにパラホルムアルデヒド (0. 2 6 g) を用いて表題化合物 (1. 3 3 g) を得た。

【0306】

<工程2>

1, 4, 7-トリアザ-7-メチル-1' - (4-ピリジル) スピロ [ピシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4' -ピペリジン] -2-オンの合成

実施例15<工程6>と同様の方法で、工程1で得られた化合物 (1. 2 0 g) を用いて、表題化合物 (0. 8 2 g) を得た。

【0307】

<工程3>

1, 4, 7-トリアザ-4 - (6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル) -7-メチル-1' - (4-ピリジル) スピロ [ピシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4' -ピペリジン] -2-オンの合成

実施例15<工程7>と同様の方法で、工程2で得られた化合物 (1 2 0 m g) を用い、4-クロロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリド (1 1 4 m g) を用いて、表題化合物 (1 5 4 m g) を得た。

【0308】

(実施例56)

1, 4, 7-トリアザ-4 - (6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-イルスルホニル) -7-メチル-1' - (4-ピリジル) スピロ [ピシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4' -ピペリジン] -2-オンの合成

実施例15<工程7>と同様の方法で、実施例55<工程2>で得られた化合物 (1 2 0 m g) を用い、4-クロロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-イルスルホニルクロリド (1 1 7 m g) を用いて、表題化合物 (1 2 1 m g) を得た。

【0309】

(実施例57)

1, 4, 7-トリアザ-4 - [2 - (5-クロロチオフェン-2-イル) エテン

スルホニル] - 7-メチル-1' - (4-ピリジル) スピロ [ピシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4' -ピペリジン] - 2-オンの合成

実施例 15<工程 7>と同様の方法で、実施例 55<工程 2>で得られた化合物 (120 mg) を用い、4-クロロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに 2-(5-クロロチオフエン-2-イル) エテンスルホニルクロリド (106 mg) を用いて、表題化合物 (146 mg) を得た。

【0310】

(実施例 58)

1, 4, 7-トリアザ-4-(5-クロロベンゾ [b] フラン-2-イルスルホニル) - 7-メチル-1' - (4-ピリジル) スピロ [ピシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4' -ピペリジン] - 2-オンの合成

実施例 15<工程 7>と同様の方法で、実施例 55<工程 2>で得られた化合物 (120 mg) を用い、4-クロロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに 5-クロロベンゾ [b] フラン-2-イルスルホニルクロリド (110 mg) を用いて、表題化合物 (140 mg) を得た。

【0311】

(実施例 59)

1, 4, 7-トリアザ-4-(6-クロロベンゾ [b] チオフエン-2-イルスルホニル) - 6-(メトキシメチル) - 1' - (4-ピリジル) スピロ [ピシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4' -ピペリジン] - 2-オンの合成

<工程 1>

1, 4, 7-トリアザ-1'-ベンジル-4-(ベンジロキシカルボニル) - 6-(メトキシメチル) スピロ [ピシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4' -ピペリジン] - 2-オンの合成

実施例 1<工程 3>と同様の方法で、実施例 45<工程 2>で得られた化合物 (19.00 g) を用い、4-(アミノメチル) - 1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジンの代わりに 4-アミノ-4-(アミノメチル) - 1-ベンジルピペリジン (15.40 g) を用いて表題化合物 (23.90 g) を得た。

【0312】

<工程2>

1, 4, 7-トリアザ-4-(ベンジルオキシカルボニル)-6-(メトキシメチル)スピロ[ピシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例1<工程6>と同様の方法で、工程1で得られた化合物(18.90g)を用いて、表題化合物(13.50g)を得た。

【0313】

<工程3>

1, 4, 7-トリアザ-4-(ベンジルオキシカルボニル)-6-(メトキシメチル)-1'-(4-ピリジル)スピロ[ピシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例1<工程7>と同様の方法で、工程2で得られた化合物(12.00g)を用いて、表題化合物(7.27g)を得た。

【0314】

<工程4>

1, 4, 7-トリアザ-6-(メトキシメチル)-1'-(4-ピリジル)スピロ[ピシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例15<工程6>と同様の方法で、工程3で得られた化合物(1.00g)を用いて、表題化合物(0.70g)を得た。

【0315】

<工程5>

1, 4, 7-トリアザ-4-(6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-イルスルホニル)-6-(メトキシメチル)-1'-(4-ピリジル)スピロ[ピシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例15<工程7>と同様の方法で、工程4で得られた化合物(110mg)を用い、4-クロロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-イルスルホニルクロリド(98mg)を用いて、表題化合物(128mg)を得た。

【0316】

(実施例60)

1, 4, 7-トリアザ-4-[2-(5-クロロチオフエン-2-イル)エテンスルホニル]-6-(メトキシメチル)-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例15<工程7>と同様の方法で、実施例59<工程4>で得られた化合物(120mg)を用い、4-クロロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに2-(5-クロロチオフエン-2-イル)エテンスルホニルクロリド(97mg)を用いて、表題化合物(132mg)を得た。

【0317】

(実施例61)

1, 4, 7-トリアザ-4-(5-クロロベンゾ[b]フラン-2-イルスルホニル)-6-(メトキシメチル)-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例15<工程7>と同様の方法で、実施例59<工程4>で得られた化合物(160mg)を用い、4-クロロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに5-クロロベンゾ[b]フラン-2-イルスルホニルクロリド(133mg)を用いて、表題化合物(193mg)を得た。

【0318】

(実施例62)

1, 4, 7-トリアザ-4-(6-クロロベンゾ[b]チオフエン-2-イルスルホニル)-6-(メトキシメチル)-7-メチル-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

<工程1>

1, 4, 7-トリアザ-4-(ベンジルオキシカルボニル)-6-(メトキシメチル)-7-メチル-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例12と同様の方法で、実施例59<工程3>で得られた化合物(3.00g)を用い、4-ホルミルピリジンの代わりにパラホルムアルデヒド(0.6

5 g) を用いて表題化合物 (2.85 g) を得た。

【0319】

<工程2>

1, 4, 7-トリアザ-6-(メトキシメチル)-7-メチル-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例15<工程6>と同様の方法で、工程1で得られた化合物 (1.00 g) を用いて、表題化合物 (0.72 g) を得た。

【0320】

<工程3>

1, 4, 7-トリアザ-4-(6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-イルスルホニル)-6-(メトキシメチル)-7-メチル-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例15<工程7>と同様の方法で、工程2で得られた化合物 (120 mg) を用い、4-クロロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-イルスルホニルクロリド (101 mg) を用いて、表題化合物 (113 mg) を得た。

【0321】

(実施例63)

1, 4, 7-トリアザ-4-[2-(5-クロロチオフェン-2-イル)エテンスルホニル]-6-(メトキシメチル)-7-メチル-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例15<工程7>と同様の方法で、実施例62<工程2>で得られた化合物 (130 mg) を用い、4-クロロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに2-(5-クロロチオフェン-2-イル)エテンスルホニルクロリド (101 mg) を用いて、表題化合物 (144 mg) を得た。

【0322】

(実施例 64)

1, 4, 7-トリアザ-4-(5-クロロベンゾ [b] フラン-2-イルスルホニル)-6-(メトキシメチル)-7-メチル-1'-(4-ピリジル)スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オンの合成

実施例 15<工程 7>と同様の方法で、実施例 62<工程 2>で得られた化合物 (170 mg) を用い、4-クロロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに5-クロロベンゾ [b] フラン-2-イルスルホニルクロリド (136 mg) を用いて、表題化合物 (205 mg) を得た。

【0323】

(実施例 65)

1, 4-ジアザ-4-(4-ブロモベンゼンスルホニル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オン メタンスルホン酸塩の合成

実施例 2と同様の方法で、実施例 5<工程 6>で得られた化合物 (10.00 g) を用いて、表題化合物 (11.70 g) を得た。

【0324】

(実施例 66)

光学活性 1, 4-ジアザ-4-(4-ブロモベンゼンスルホニル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オン メタンスルホン酸塩 (保持時間 15 分) の合成

実施例 2と同様の方法で、実施例 7で得られた保持時間が 15 分の化合物 (115 mg) を用いて、表題化合物 (135 mg) を得た。

【0325】

(実施例 67)

光学活性 1, 4-ジアザ-4-(4-ブロモベンゼンスルホニル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ [ビシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オン メタンスルホン酸塩 (保持時間 17 分) の合成

実施例 2と同様の方法で、実施例 7で得られた保持時間が 17 分の化合物 (132 mg) を用いて、表題化合物 (165 mg) を得た。

【 0 3 2 6 】

(実施例 6 8)

1, 4-ジアザ-4-(4-ブロモベンゼンスルホニル)-1'-(2-クロロ
ピリミジン-4-イル)-6-(メトキシメチル)-7-オキサスピロ [ピシク
ロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オン メタンスルホン
酸塩の合成

実施例 2 と同様の方法で、実施例 8 で得られた化合物 (2 0 0 m g) を用いて
、表題化合物 (2 1 3 m g) を得た。

【 0 3 2 7 】

(実施例 6 9)

1, 4-ジアザ-4-(4-ブロモベンゼンスルホニル)-1'-(2-クロロ
ピリミジン-4-イル)-7-オキサスピロ [ピシクロ [4. 3. 0] ノナン-
8, 4'-ピペリジン]-2-オン メタンスルホン酸塩の合成

実施例 2 と同様の方法で、実施例 9 で得られた化合物 (1 6 0 m g) を用いて
、表題化合物 (1 8 3 m g) を得た。

【 0 3 2 8 】

(実施例 7 0)

1, 4-ジアザ-4-(4-ブロモベンゼンスルホニル)-7-オキサ-1'-(
(4-ピリミジニル) スピロ [ピシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4'-ピペ
リジン]-2-オン メタンスルホン酸塩の合成

実施例 2 と同様の方法で、実施例 1 0 で得られた化合物 (1 5 0 m g) を用い
て、表題化合物 (1 6 6 m g) を得た。

【 0 3 2 9 】

(実施例 7 1)

1, 4-ジアザ-4-(4-ブロモベンゼンスルホニル)-7-オキサ-1'-(
(ピリジン-4-イルメチル) スピロ [ピシクロ [4. 3. 0] ノナン-8, 4
'-ピペリジン]-2-オン ニメタンスルホン酸塩の合成

実施例 2 と同様の方法で、実施例 1 2 で得られた化合物 (1 5 0 m g) を用い
て、表題化合物 (1 9 4 m g) を得た。

【0330】

(実施例72)

1, 4, 7-トリアザ-4-(4-ブロモベンゼンスルホニル)-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オン ニメタンスルホン酸塩の合成

実施例2と同様の方法で、実施例13<工程3>で得られた化合物(150mg)を用いて、表題化合物(187mg)を得た。

【0331】

(実施例73)

1, 4, 7-トリアザ-4-(4-ブロモベンゼンスルホニル)-7-メチル-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オン ニメタンスルホン酸塩の合成

実施例2と同様の方法で、実施例14で得られた化合物(129mg)を用いて、表題化合物(165mg)を得た。

【0332】

(実施例74)

1, 4-ジアザ-4-(4-クロロベンゼンスルホニル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オン メタンスルホン酸塩の合成

実施例2と同様の方法で、実施例15<工程7>で得られた化合物(247mg)を用いて、表題化合物(279mg)を得た。

【0333】

(実施例75)

1, 4-ジアザ-4-ベンゼンスルホニル-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オン
メタンスルホン酸塩の合成

実施例2と同様の方法で、実施例16で得られた化合物(222mg)を用いて、表題化合物(249mg)を得た。

【0334】

(実施例 7 6)

1, 4-ジアザ-4-シクロヘキサンスルホニル-7-オキサー-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オン メタンスルホン酸塩の合成

実施例 2 と同様の方法で、実施例 3 1 で得られた化合物 (2 6 0 m g) を用いて、表題化合物 (2 8 3 m g) を得た。

【0 3 3 5】

(実施例 7 7)

1, 4-ジアザ-4-(ナフタレン-2-イルスルホニル)-7-オキサー-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オン メタンスルホン酸塩の合成

実施例 2 と同様の方法で、実施例 1 7 で得られた化合物 (2 0 0 m g) を用いて、表題化合物 (2 3 0 m g) を得た。

【0 3 3 6】

(実施例 7 8)

1, 4-ジアザ-4-(4-ブロモベンゾイル)-7-オキサー-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オン メタンスルホン酸塩の合成

実施例 2 と同様の方法で、実施例 1 8 で得られた化合物 (2 4 0 m g) を用いて、表題化合物 (2 5 5 m g) を得た。

【0 3 3 7】

(実施例 7 9)

1, 4-ジアザ-4-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-7-オキサー-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オン メタンスルホン酸塩の合成

実施例 2 と同様の方法で、実施例 1 9 で得られた化合物 (1 6 0 m g) を用いて、表題化合物 (1 9 0 m g) を得た。

【0 3 3 8】

(実施例 8 0)

1, 4-ジアザ-4-(4-ブロモベンジル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オン ニメタンスルホン酸塩の合成

実施例2と同様の方法で、実施例34で得られた化合物(150mg)を用いて、表題化合物(178mg)を得た。

【0339】

(実施例81)

1, 4-ジアザ-1'-(4-ブロモベンゼンスルホニル)-7-オキサ-4-(ピリジン-4-イルメチル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オン ニメタンスルホン酸塩の合成

実施例2と同様の方法で、実施例35<工程3>で得られた化合物(140mg)を用いて、表題化合物(166mg)を得た。

【0340】

(実施例82)

1, 4-ジアザ-4-ベンジル-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オン ニメタンスルホン酸塩の合成

実施例2と同様の方法で、実施例39で得られた化合物(180mg)を用いて、表題化合物(240mg)を得た。

【0341】

(実施例83)

1, 4-ジアザ-4-ベンゼンスルホニル-1'-(3-クロロピリジン-4-イル)-7-オキサスピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オン メタンスルホン酸塩の合成

実施例2と同様の方法で、実施例40で得られた化合物(350mg)を用いて、表題化合物(420mg)を得た。

【0342】

(実施例84)

1, 4, 7-トリアザ-4-ベンゼンスルホニル-7-メチル-1'-(4-ピ

リジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8,4'-ピペリジン]-2-オン ニメタンスルホン酸塩の合成

実施例2と同様の方法で、実施例41で得られた化合物(135mg)を用いて、表題化合物(190mg)を得た。

【0343】

(実施例85)

1,4-ジアザ-4-ベンゼンスルホニル-6-(メトキシメチル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8,4'-ピペリジン]-2-オン メタンスルホン酸塩の合成

実施例2と同様の方法で、実施例42で得られた化合物(150mg)を用いて、表題化合物(180mg)を得た。

【0344】

(実施例86)

1,4-ジアザ-4-(6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-イルスルホニル)-6-(メトキシメチル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8,4'-ピペリジン]-2-オン メタンスルホン酸塩の合成

実施例2と同様の方法で、実施例45<工程7>で得られた化合物(30mg)を用いて、表題化合物(34mg)を得た。

【0345】

(実施例87)

1,4-ジアザ-4-[2-(5-クロロチオフェン-2-イル)エテンスルホニル]-6-(メトキシメチル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ビシクロ[4.3.0]ノナン-8,4'-ピペリジン]-2-オン メタンスルホン酸塩の合成

実施例2と同様の方法で、実施例46で得られた化合物(30mg)を用いて、表題化合物(34mg)を得た。

【0346】

(実施例88)

1, 4-ジアザ-4-(5-クロロベンゾ[b]フラン-2-イルスルホニル)-6-(メトキシメチル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ピシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オン メタンスルホン酸塩の合成

実施例2と同様の方法で、実施例47で得られた化合物(30mg)を用いて、表題化合物(35mg)を得た。

【0347】

(実施例89)

1, 4-ジアザ-4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-6-(メトキシメチル)-7-オキサ-1'-(4-ピリジル)スピロ[ピシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オン メタンスルホン酸塩の合成

実施例2と同様の方法で、実施例49<工程5>で得られた化合物(35mg)を用いて、表題化合物(40mg)を得た。

【0348】

(実施例90)

1, 4, 7-トリアザ-4-ベンゼンスルホニル-1'-(4-ピリジル)スピロ[ピシクロ[4.3.0]ノナン-8, 4'-ピペリジン]-2-オン ニメタンスルホン酸塩の合成

実施例2と同様の方法で、実施例54で得られた化合物(155mg)を用いて、表題化合物(220mg)を得た。

【0349】

【発明の効果】

以上説明したように、本発明の化合物は優れたコレステロール生合成阻害作用もしくはオキシドスクワレンシクラーゼ阻害作用を示す。また、本発明の化合物は経口吸収性に優れ、適当な作用持続性があり、安全性も高い。従って、本発明の化合物を含有する組成物は、コレステロール生合成阻害剤もしくはオキシドスクワレンシクラーゼ阻害剤として非常に有用であり、高コレステロール血症、高脂血症、動脈硬化性疾患、心筋梗塞、真菌症等の治療剤として有用である。

【図面の簡単な説明】

- 【図 1】 本発明化合物 1 ～ 1 0 の構造式を表した図である。
- 【図 2】 本発明化合物 1 1 ～ 2 6 の構造式を表した図である。
- 【図 3】 本発明化合物 2 7 ～ 4 0 の構造式を表した図である。
- 【図 4】 本発明化合物 4 1 ～ 4 9 の構造式を表した図である。
- 【図 5】 本発明化合物 5 0 ～ 6 4 の構造式を表した図である。
- 【図 6】 本発明化合物 6 5 ～ 7 8 の構造式を表した図である。
- 【図 7】 本発明化合物 7 9 ～ 9 0 の構造式を表した図である。
- 【図 8】 本発明化合物の合成ルートを表した図である。
- 【図 9】 本発明化合物の合成ルートを表した図である。
- 【図 1 0】 本発明化合物の合成ルートを表した図である。
- 【図 1 1】 本発明化合物の合成ルートを表した図である。
- 【図 1 2】 本発明化合物の合成ルートを表した図である。
- 【図 1 3】 本発明化合物の合成ルートを表した図である。
- 【図 1 4】 本発明化合物の合成ルートを表した図である。
- 【図 1 5】 本発明化合物の合成ルートを表した図である。
- 【図 1 6】 本発明化合物の物性データ（NMR スペクトルおよび I R スペクトル）を示した図である。
- 【図 1 7】 本発明化合物の物性データ（NMR スペクトルおよび I R スペクトル）を示した図である。
- 【図 1 8】 本発明化合物の物性データ（NMR スペクトルおよび I R スペクトル）を示した図である。
- 【図 1 9】 本発明化合物の物性データ（NMR スペクトルおよび I R スペクトル）を示した図である。
- 【図 2 0】 本発明化合物の物性データ（NMR スペクトルおよび I R スペクトル）を示した図である。
- 【図 2 1】 本発明化合物の物性データ（NMR スペクトルおよび I R スペクトル）を示した図である。
- 【図 2 2】 本発明化合物の物性データ（NMR スペクトルおよび I R スペクトル）を示した図である。

トル)を示した図である。

【図 2 3】 本発明化合物の物性データ (NMR スペクトルおよび I R スペクトル)を示した図である。

【図 2 4】 本発明化合物の物性データ (NMR スペクトルおよび I R スペクトル)を示した図である。

【図 2 5】 本発明化合物の物性データ (NMR スペクトルおよび I R スペクトル)を示した図である。

【図 2 6】 本発明化合物の物性データ (NMR スペクトルおよび I R スペクトル)を示した図である。

【図 2 7】 本発明化合物の物性データ (NMR スペクトルおよび I R スペクトル)を示した図である。

【図 2 8】 本発明化合物の物性データ (NMR スペクトルおよび I R スペクトル)を示した図である。

【図 2 9】 本発明化合物の物性データ (NMR スペクトルおよび I R スペクトル)を示した図である。

【図 3 0】 本発明化合物の物性データ (NMR スペクトルおよび I R スペクトル)を示した図である。

【図 3 1】 本発明化合物の物性データ (NMR スペクトルおよび I R スペクトル)を示した図である。

【図 3 2】 本発明化合物の物性データ (NMR スペクトルおよび I R スペクトル)を示した図である。

【図 3 3】 本発明化合物の物性データ (NMR スペクトルおよび I R スペクトル)を示した図である。

【図 3 4】 本発明化合物の物性データ (NMR スペクトルおよび I R スペクトル)を示した図である。

【図 3 5】 本発明化合物の物性データ (NMR スペクトルおよび I R スペクトル)を示した図である。

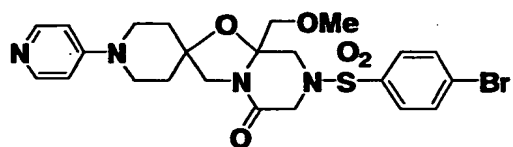
【図 3 6】 本発明化合物の物性データ (NMR スペクトルおよび I R スペクトル)を示した図である。

【図 3 7】 本発明化合物の物性データ（NMRスペクトルおよび I R スペクトル）を示した図である。

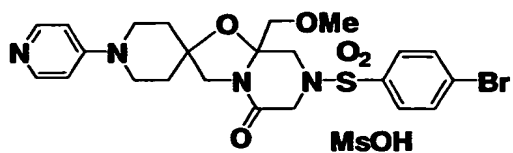
【書類名】 図面

【図 1】

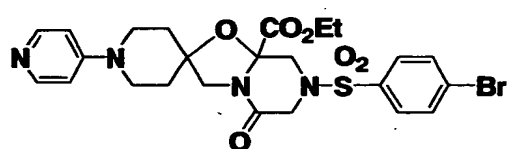
実施例 1



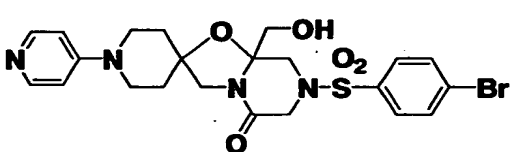
実施例 2



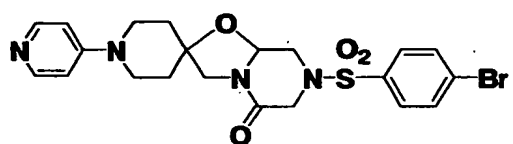
実施例 3



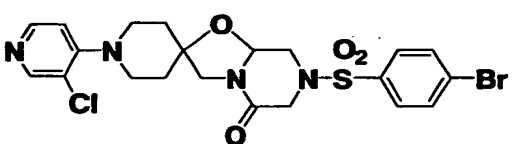
実施例 4



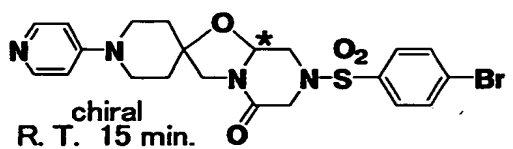
実施例 5



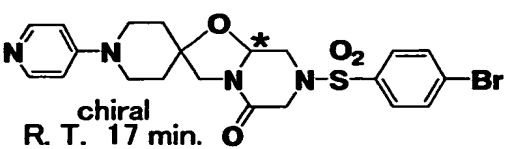
実施例 6



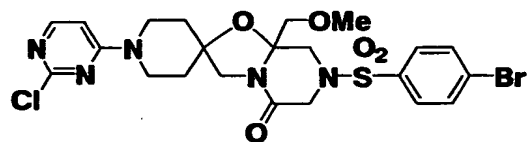
実施例 7



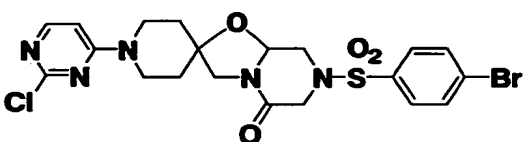
実施例 7



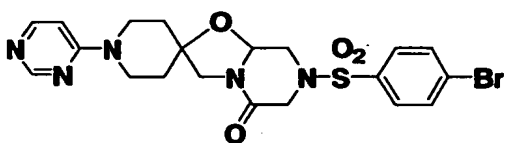
実施例 8



実施例 9



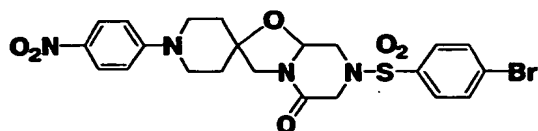
実施例 10



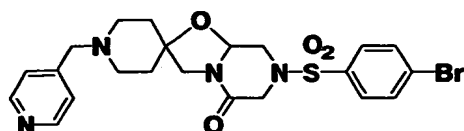
R. T. : 保持時間

【図 2】

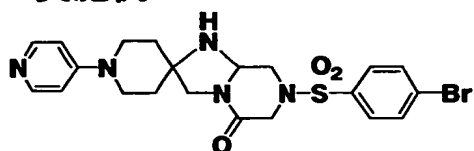
実施例 11



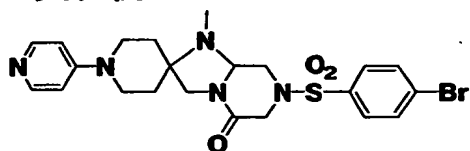
実施例 12



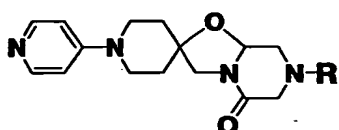
実施例 13



実施例 14



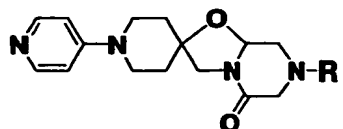
実施例 15-26



実施例 No.	R	実施例 No.	R	実施例 No.	R
15		16		17	
18		19		20	
21		22		23	
24		25		26	

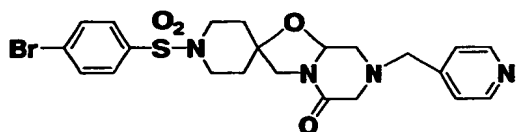
【図 3】

実施例 27-34

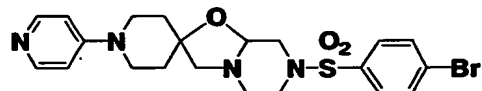


実施例 No.	R	実施例 No.	R	実施例 No.	R
27		28		29	
30		31		32	
33		34			

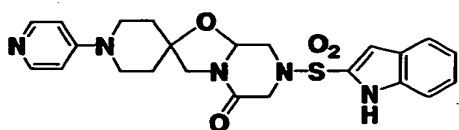
実施例 35



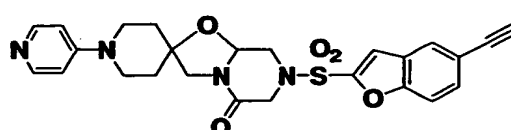
実施例 36



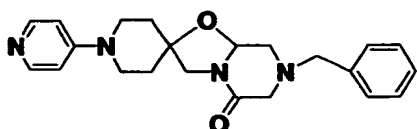
実施例 37



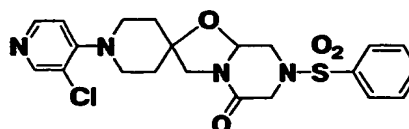
実施例 38



実施例 39

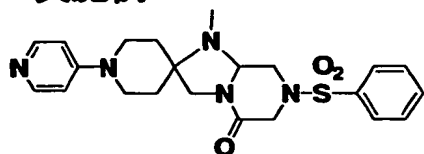


実施例 40

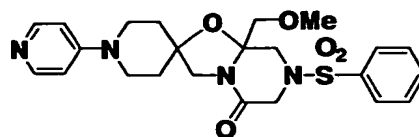


【図 4】

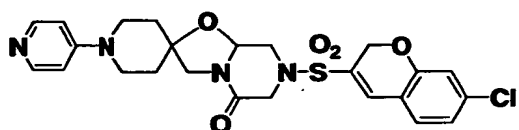
実施例 41



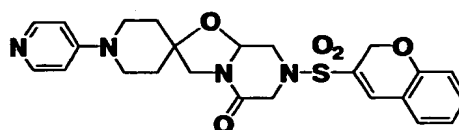
実施例 42



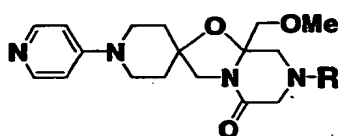
実施例 43



実施例 44



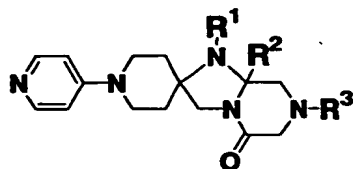
実施例 45-49



実施例 No.	R	実施例 No.	R	実施例 No.	R
45		46		47	
48		49			

【図 5】

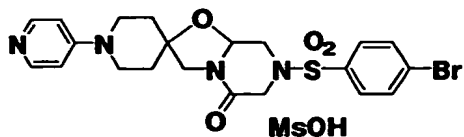
実施例 50-64



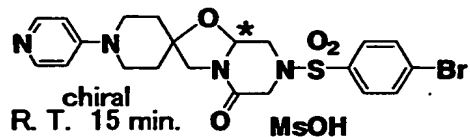
実施例 No.	R ¹	R ²	R ³	実施例 No.	R ¹	R ²	R ³
50	H	H		51	H	H	
52	H	H		53	H	H	
54	H	H		55	Me	H	
56	Me	H		57	Me	H	
58	Me	H		59	H	OMe	
60	H	OMe		61	H	OMe	
62	Me	OMe		63	Me	OMe	
64	Me	OMe					

【図 6】

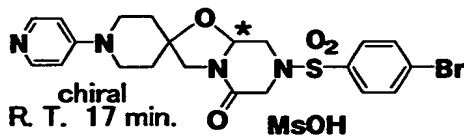
実施例 65



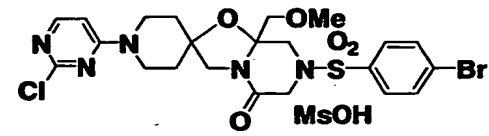
実施例 66



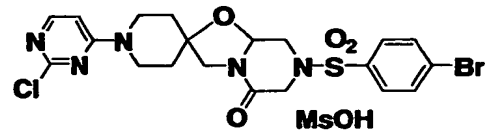
実施例 67



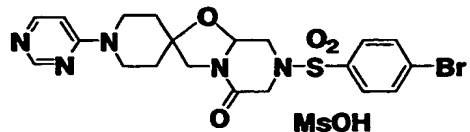
実施例 68



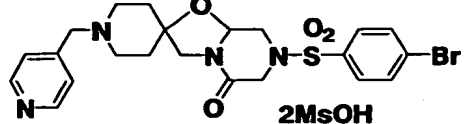
実施例 69



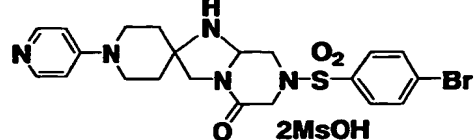
実施例 70



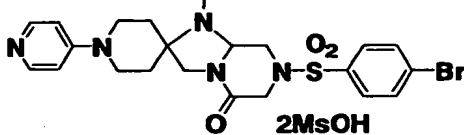
実施例 71



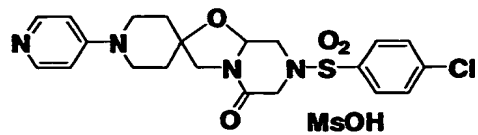
実施例 72



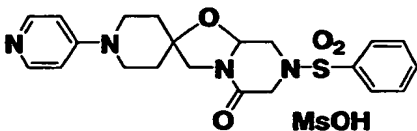
実施例 73



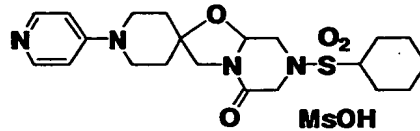
実施例 74



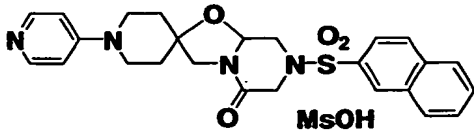
実施例 75



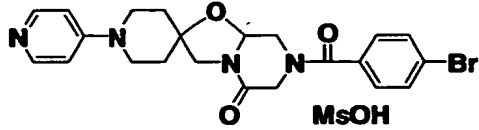
実施例 76



実施例 77



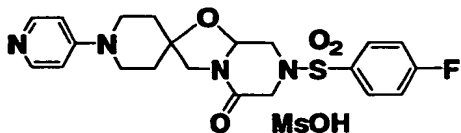
実施例 78



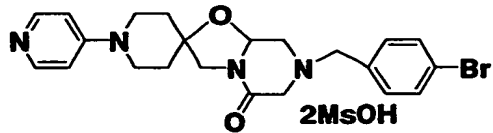
R. T. : 保持時間

【図 7】

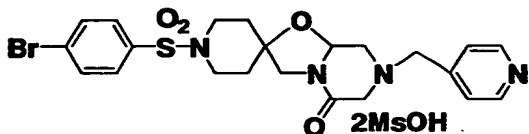
実施例 79



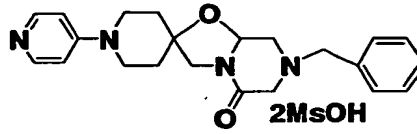
実施例 80



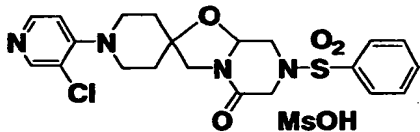
実施例 81



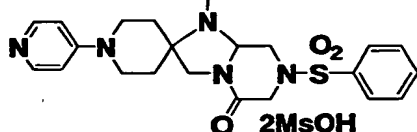
実施例 82



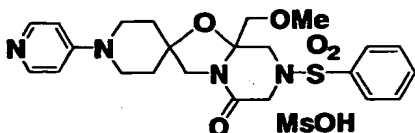
実施例 83



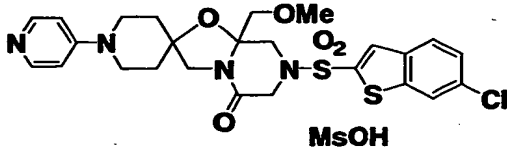
実施例 84



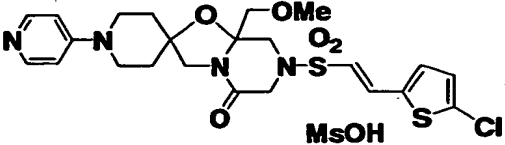
実施例 85



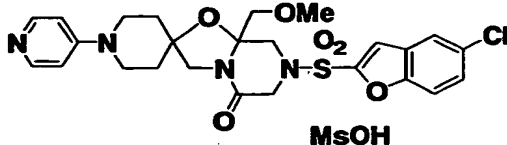
実施例 86



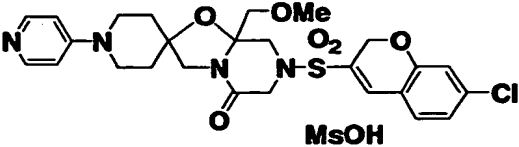
実施例 87



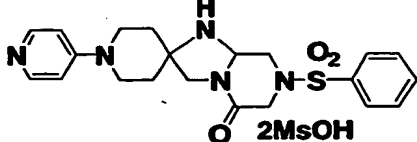
実施例 88



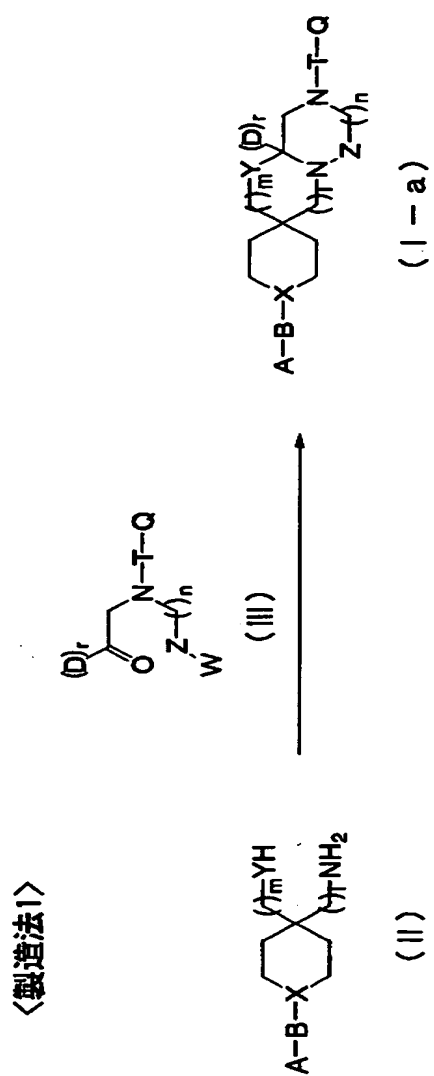
実施例 89



実施例 90



【図 8】



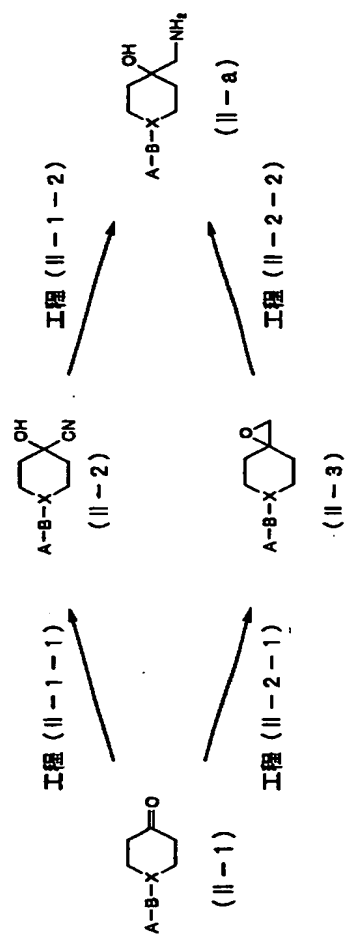
〈製造法1〉

【図 9】

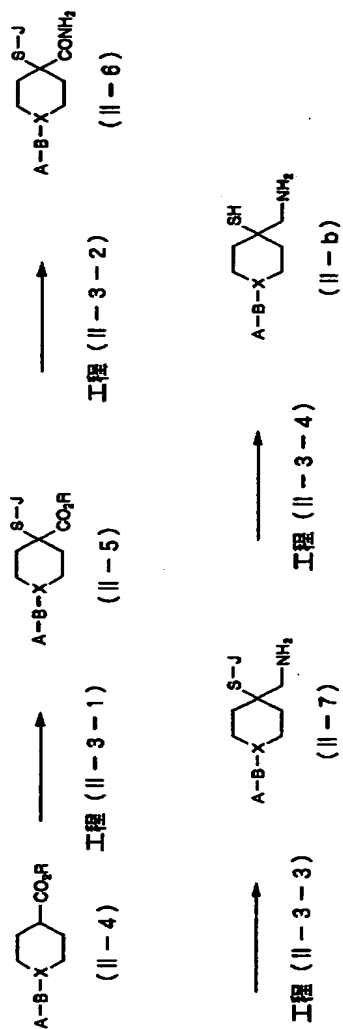
〈製造法1〉

式 (II) の製造法

1-1) $m=1, n=0$
 $Y=O$



Y=S

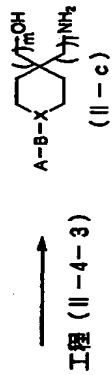
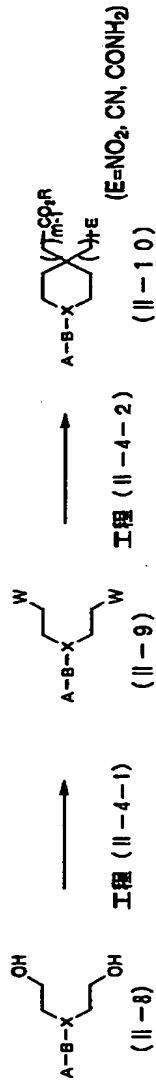


【図 10】

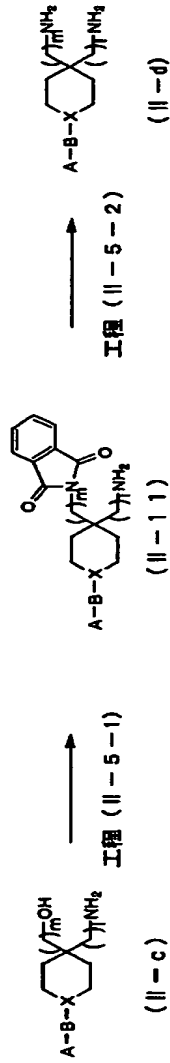
〈製造法1〉

式 (II) の製造法

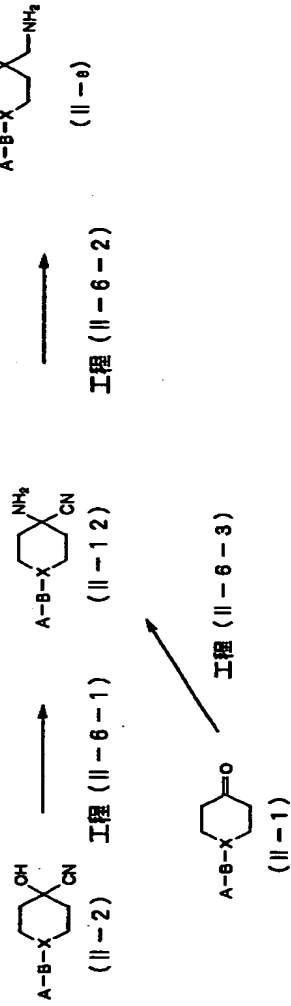
1-2) $l=0,1,2$, $m=1,2$
 $Y=O$



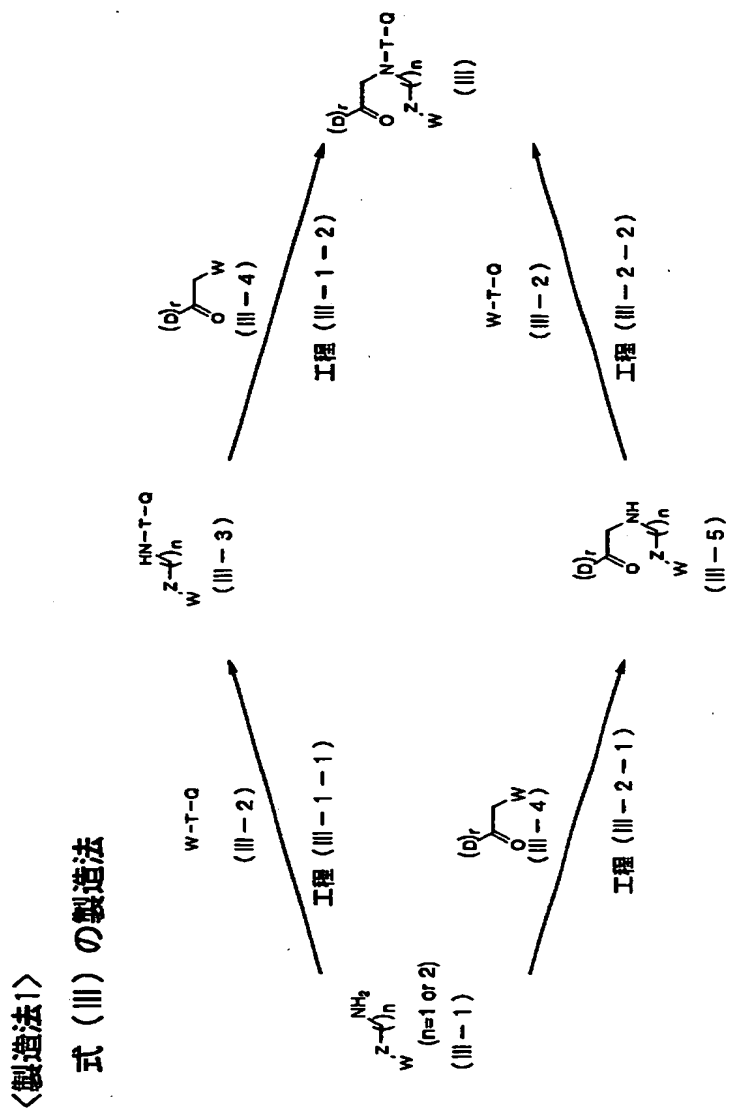
$Y=N$



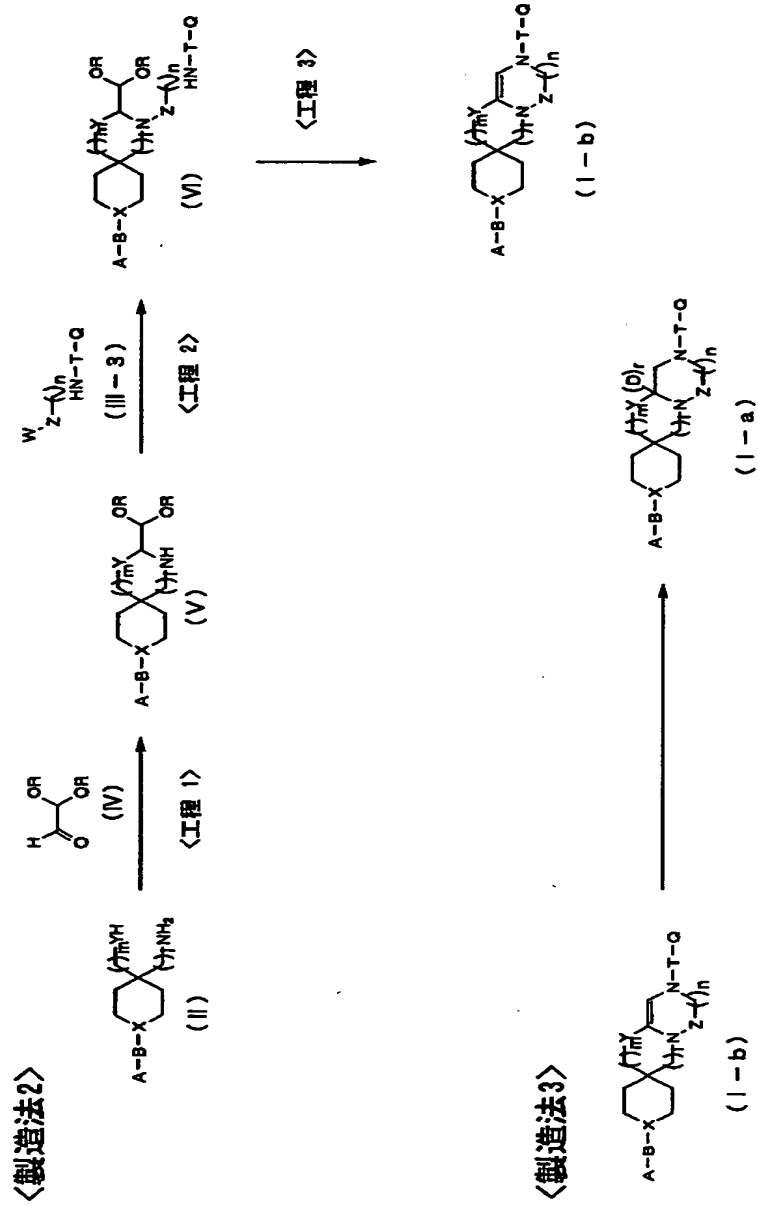
$Y=N$



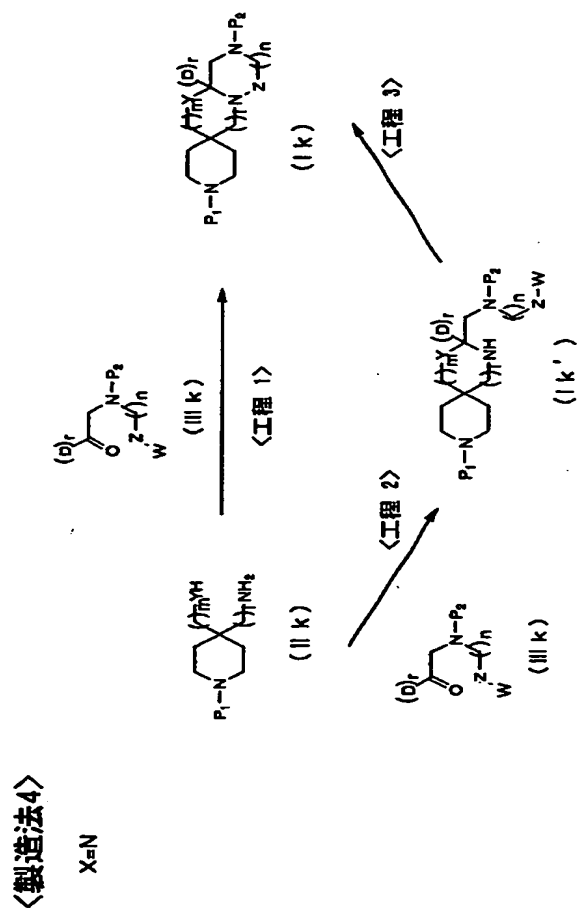
【図 11】



【図 12】

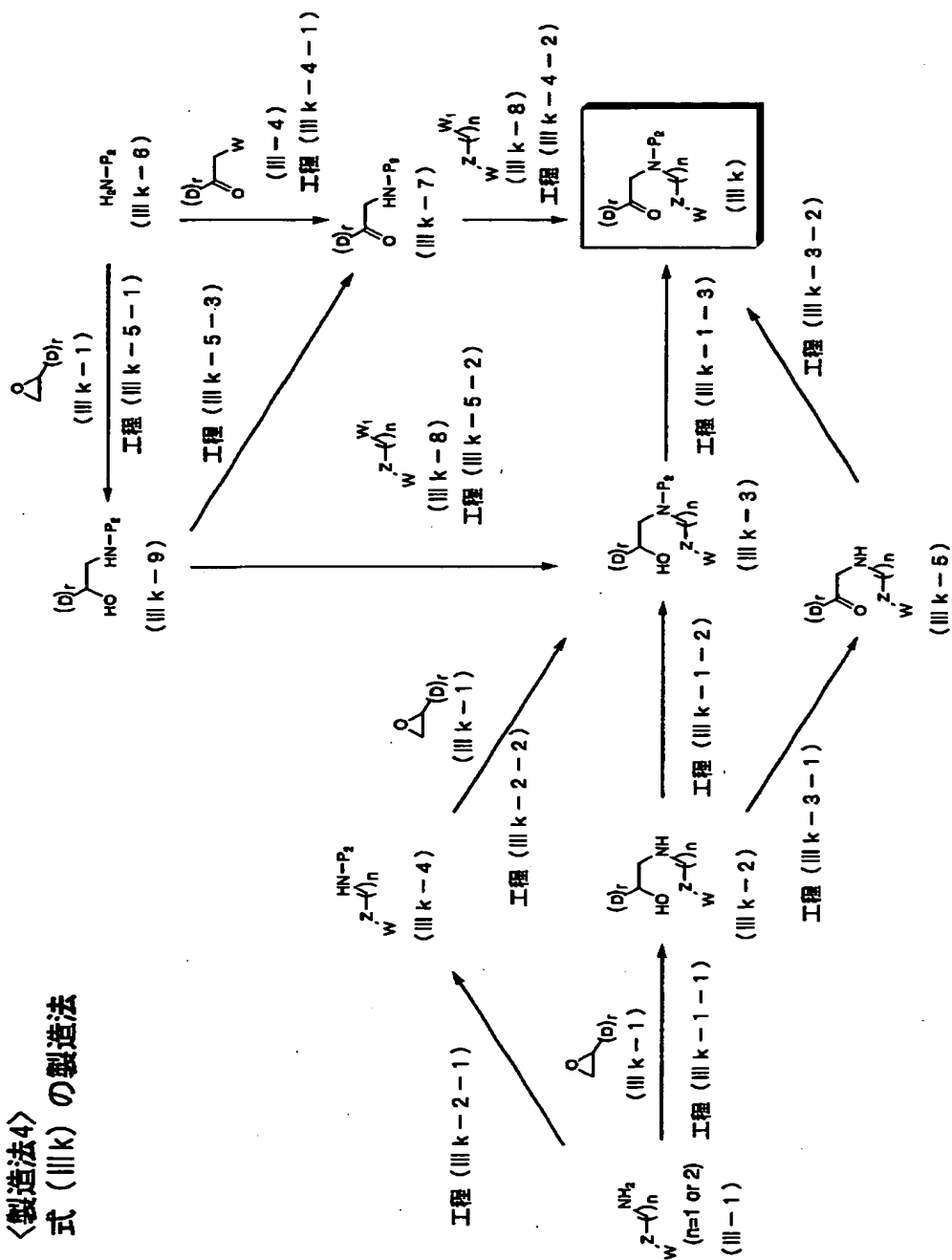


【図13】

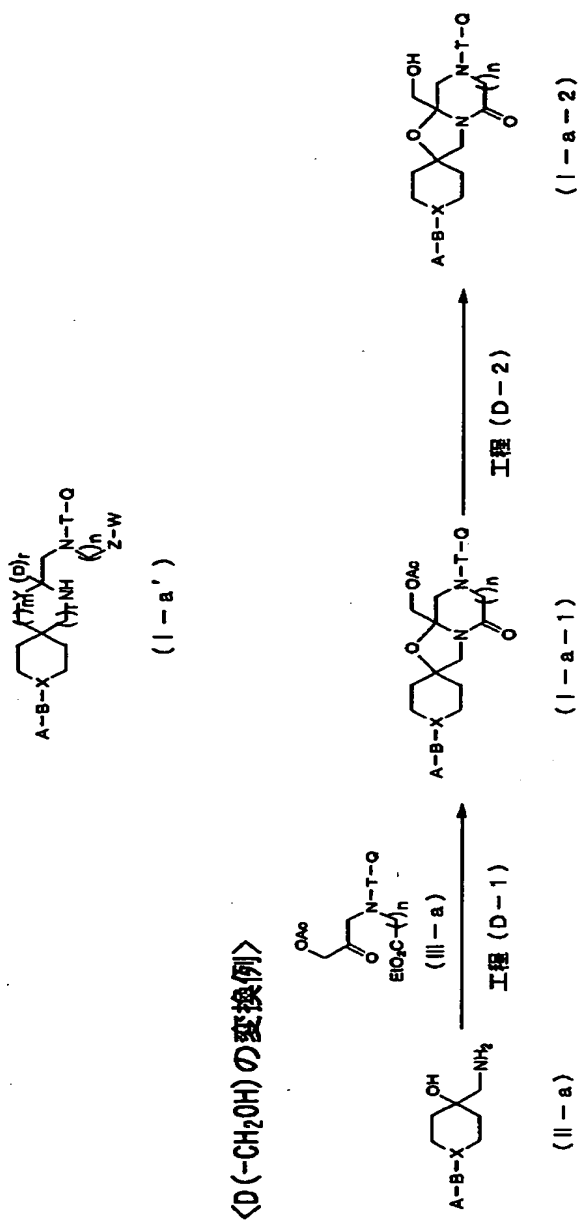


【図14】

〈製造法4〉
式(IIIk)の製造法



【図 15】



〈D(-CH₂OH)の変換例〉

【図 16】

Ex. N .	IR (KBr, cm ⁻¹)	NMR(ppm) (300MHz, *:270MHz)
1-1		CDCl ₃ :7.80-7.60 (4H, m), 5.19-5.12 (1H, m), 4.15-4.07 (2H, m), 3.83-3.75 (2H, m), 1.26-1.16 (3H, m)
1-2		CDCl ₃ :7.75-7.60 (4H, m), 4.80 (2H, s), 4.27 (2H, s), 4.12 (2H, q, J=7Hz), 4.09 (2H, s), 2.17 (3H, s), 1.23 (3H, t, J=7Hz)
1-3		CDCl ₃ :7.76-7.71 (2H, m), 7.68-7.63 (2H, m), 7.34-7.21 (5H, m), 4.40 (1H, d, J=12Hz), 4.33-4.21 (3H, m), 4.15 (1H, d, J=12Hz), 3.48 (2H, s), 3.26 (1H, d, J=17Hz), 3.09 (1H, d, J=12Hz), 2.60-2.23 (4H, m), 2.28 (1H, d, J=12Hz), 2.13 (3H, s), 1.93-1.73 (2H, m), 1.57-1.40 (2H, m)
1-4		CDCl ₃ :7.76-7.70 (2H, m), 7.68-7.63 (2H, m), 7.35-7.22 (5H, m), 4.38-4.22 (3H, m), 3.91-3.82 (1H, m), 3.64-3.57 (1H, m), 3.49 (2H, s), 3.28 (1H, d, J=17Hz), 3.07 (1H, d, J=12Hz), 2.65-2.18 (4H, m), 2.23 (1H, d, J=12Hz), 2.14 (1H, brs), 1.96-1.77 (2H, m), 1.60-1.40 (2H, m)
1-5		CDCl ₃ :7.75-7.70 (2H, m), 7.67-7.62 (2H, m), 7.34-7.22 (5H, m), 4.32-4.17 (3H, m), 3.62 (1H, d, J=10Hz), 3.52 (1H, d, J=10Hz), 3.48 (2H, s), 3.42 (3H, s), 3.25 (1H, d, J=17Hz), 3.11 (1H, d, J=11Hz), 2.67-2.22 (4H, m), 2.21 (1H, d, J=12Hz), 2.00-1.75 (2H, m), 1.58-1.37 (2H, m)
1-6		CDCl ₃ *:7.75-7.60 (4H, m), 4.32-4.19 (3H, m), 3.63 (1H, d, J=10Hz), 3.53 (1H, d, J=10Hz), 3.43 (3H, s), 3.26 (1H, d, J=17Hz), 3.15-2.85 (2H, m), 3.11 (1H, d, J=12Hz), 2.75-2.60 (2H, m), 2.23 (1H, d, J=12Hz), 1.93-1.70 (2H, m), 1.51-1.30 (2H, m)
1-7	1674, 1597, 1419, 1350, 1171, 1103	CDCl ₃ :8.28-8.23 (2H, m), 7.77-7.63 (4H, m), 6.66-6.61 (2H, m), 4.34-4.18 (3H, m), 3.65 (1H, d, J=10Hz), 3.60 (1H, d, J=10Hz), 3.53-3.22 (4H, m), 3.44 (3H, s), 3.29 (1H, d, J=17Hz), 3.22 (1H, d, J=12Hz), 2.27 (1H, d, J=12Hz), 2.04-1.82 (2H, m), 1.59-1.53 (2H, m)
2	1670, 1645, 1545, 1421, 1350, 1209, 1171, 1103	DMSO-d ₆ :13.24 (1H, s), 8.22 (2H, d, J=8Hz), 7.92-7.86 (2H, m), 7.82-7.74 (2H, m), 7.22 (2H, d, J=8Hz), 4.14 (1H, d, J=12Hz), 4.08-3.98 (2H, m), 3.94-3.73 (2H, m), 3.64-3.40 (5H, m), 3.33 (3H, s), 3.20 (1H, d, J=12Hz), 2.67 (1H, d, J=11Hz), 2.30 (3H, s), 1.95-1.80 (2H, m), 1.70-1.50 (2H, m)

【図 1 7】

Ex. No.	IR (KBr, cm^{-1})	NMR(ppm) (300MHz, \ast :270MHz)
3-1		CDCl_3 :7.77-7.70 (2H, m), 7.69-7.62 (2H, m), 7.40-7.28 (5H, m), 5.11 (2H, s), 4.38-4.24 (2H, m), 4.25 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.92-3.82 (1H, m), 3.78-3.59 (3H, m), 3.53-3.41 (1H, m), 3.40-3.25 (1H, m), 3.30 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 3.15 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 2.25 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 2.30-2.18 (1H, m), 1.90-1.70 (2H, m), 1.50-1.40 (2H, m)
3-2		CD_3OD :7.85-7.78 (2H, m), 7.77-7.70 (2H, m), 7.38-7.26 (5H, m), 5.09 (2H, s), 4.58-4.50 (1H, m), 4.08 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 3.96 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 3.82-3.68 (2H, m), 3.44-3.24 (4H, m), 2.67-2.58 (1H, m), 1.84-1.50 (4H, m)
3-3		CDCl_3 :7.76-7.70 (2H, m), 7.68-7.61 (2H, m), 7.40-7.28 (5H, m), 5.11 (2H, s), 4.66 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 4.37-4.19 (3H, m), 4.09 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.80-3.64 (2H, m), 3.46-3.26 (3H, m), 3.27 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 2.42 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 1.76-1.46 (4H, m), 1.35 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)
3-4		CDCl_3 :7.76-7.70 (2H, m), 7.68-7.61 (2H, m), 4.66 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 4.38-4.20 (3H, m), 4.15-4.09 (1H, m), 3.36-3.29 (1H, m), 3.27 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 3.07-2.91 (2H, m), 2.77-2.65 (2H, m), 2.42 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 1.74-1.47 (5H, m), 1.35 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)
3-5	1745, 1678, 1597, 1448, 1419, 1360, 1228, 1173, 1090, 972	CDCl_3 :8.29-8.24 (2H, m), 7.77-7.70 (2H, m), 7.69-7.61 (2H, m), 6.67-6.62 (2H, m), 4.71-4.62 (1H, m), 4.39-4.20 (3H, m), 4.13 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.54-3.23 (4H, m), 3.40 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.29 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 2.49-2.42 (1H, m), 1.85-1.78 (2H, m), 1.70-1.62 (2H, m), 1.37 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)
4-1		CDCl_3 :7.77-7.63 (4H, m), 4.40-4.25 (3H, m), 3.88 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.62 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.29 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 3.12-2.89 (2H, m), 3.08 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 2.78-2.65 (2H, m), 2.25 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 1.86-1.75 (2H, m), 1.53-1.36 (2H, m)
4-2	1668, 1601, 1419, 1356, 1173, 1109, 1068, 972	CDCl_3 :8.28-8.22 (2H, m), 7.78-7.72 (2H, m), 7.70-7.64 (2H, m), 6.67-6.62 (2H, m), 4.39-4.25 (2H, m), 4.29 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.90 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.71 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.56-3.27 (4H, m), 3.33 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 3.19 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 2.30 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 2.00-1.84 (2H, m), 1.66-1.50 (2H, m)

【図 18】

Ex. No.	IR (KBr, cm ⁻¹)	NMR(ppm) (300MHz, *270MHz)
5-1		CDCl ₃ :7.80-7.65 (4H, m), 4.75-4.65 (1H, m), 4.50-4.45 (1H, m), 3.70-3.60 (2H, m), 3.55-3.40 (2H, m), 3.10-3.00 (2H, m), 1.25-1.10 (6H, m)
5-2		CDCl ₃ :7.75-7.60 (4H, m), 4.70-4.60 (1H, m), 4.27 (2H, s), 4.20-4.00 (2H, m), 3.80-3.70 (2H, m), 3.65-3.45 (2H, m), 3.30-3.25 (2H, m), 1.30-1.15 (9H, m)
5-3		CDCl ₃ :9.67 (1H, s), 7.80-7.60 (4H, m), 4.20-4.00 (2H, m), 4.12 (2H, s), 4.06 (2H, s), 1.30-1.15 (3H, m)
5-4		CDCl ₃ :7.74-7.69 (2H, m), 7.67-7.62 (2H, m), 7.35-7.22 (5H, m), 5.15-5.08 (1H, m), 4.32-4.18 (2H, m), 3.68 (1H, d, J=11Hz), 3.50 (2H, s), 3.26-3.14 (2H, m), 2.59-2.30 (5H, m), 1.92-1.82 (1H, m), 1.79-1.63 (3H, m)
5-5		CDCl ₃ :7.75-7.70 (2H, m), 7.69-7.63 (2H, m), 5.14 (1H, dd, J=4, 9Hz), 4.32-4.20 (2H, m), 3.71 (1H, d, J=11Hz), 3.28-3.15 (2H, m), 3.08-2.90 (2H, m), 2.85-2.70 (2H, m), 2.37 (1H, dd, J=9, 12Hz), 1.90-1.55 (5H, m)
5-6	1662, 1599, 1512, 1348, 1230, 1167, 968	CDCl ₃ :8.30-8.22 (2H, m), 7.77-7.71 (2H, m), 7.69-7.63 (2H, m), 6.70-6.62 (2H, m), 5.22-5.14 (1H, m), 4.33-4.21 (2H, m), 3.77 (1H, d, J=12Hz), 3.63-3.50 (2H, m), 3.43-3.19 (2H, m), 3.26 (1H, d, J=17Hz), 3.19 (1H, d, J=12Hz), 2.46-2.37 (1H, m), 2.00-1.90 (1H, m), 1.85-1.63 (3H, m)
6	1664, 1579, 1464, 1389, 1348, 1167, 1068, 968, 739	CDCl ₃ :8.42 (1H, s), 8.32 (1H, d, J=6Hz), 7.80-7.65 (4H, m), 6.83 (1H, d, J=6Hz), 5.25-5.20 (1H, m), 4.35-4.25 (2H, m), 3.81 (1H, d, J=12Hz), 3.40-3.05 (6H, m), 2.50-2.35 (1H, m), 2.15-1.85 (3H, m), 1.80-1.70 (1H, m)
7 (R.T. 15min.)	1662, 1599, 1512, 1348, 1230, 1167, 968	CDCl ₃ :8.30-8.25 (2H, m), 7.76-7.64 (4H, m), 6.70-6.64 (2H, m), 5.22-5.15 (1H, m), 4.35-4.22 (2H, m), 3.77 (1H, d, J=12Hz), 3.63-3.50 (2H, m), 3.42-3.16 (3H, m), 3.26 (1H, d, J=17Hz), 2.46-2.37 (1H, m), 2.00-1.90 (1H, m), 1.85-1.63 (3H, m)
7 (R.T. 17min.)	1662, 1599, 1512, 1348, 1230, 1167, 968	CDCl ₃ :8.30-8.25 (2H, m), 7.76-7.64 (4H, m), 6.70-6.64 (2H, m), 5.22-5.15 (1H, m), 4.35-4.22 (2H, m), 3.78 (1H, d, J=11Hz), 3.63-3.50 (2H, m), 3.42-3.16 (3H, m), 3.26 (1H, d, J=17Hz), 2.46-2.37 (1H, m), 2.00-1.90 (1H, m), 1.85-1.63 (3H, m)

【図 1 9】

Ex. No.	IR (KBr, cm^{-1})	NMR(ppm) (300MHz, *:270MHz)
8	1672, 1587, 1495, 1452, 1419, 1358, 1173, 1103, 968	CDCl_3 :8.03 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.80-7.65 (4H, m), 6.39 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 4.34-4.17 (3H, m), 4.05-3.80 (2H, m), 3.68-3.38 (4H, m), 3.44 (3H, s), 3.34-3.21 (2H, m), 2.28 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 2.03-1.93 (1H, m), 1.87-1.76 (1H, m), 1.62-1.45 (2H, m)
9	1672, 1589, 1497, 1358, 1173, 964, 619	CDCl_3 :8.05 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.78-7.64 (4H, m), 6.42 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 5.24-5.16 (1H, m), 4.36-3.97 (4H, m), 3.79 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.53-3.32 (2H, m), 3.26 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 3.20 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 2.49-2.39 (1H, m), 2.02-1.92 (1H, m), 1.81-1.64 (3H, m)
10	1662, 1595, 1543, 1506, 1469, 1425, 1346, 1167, 968	CDCl_3 :8.59 (1H, s), 8.23-8.18 (1H, m), 7.77-7.64 (4H, m), 6.56-6.51 (1H, m), 5.23-5.17 (1H, m), 4.35-4.22 (2H, m), 4.12-3.97 (2H, m), 3.78 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.54-3.35 (2H, m), 3.26 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 3.20 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 2.47-2.38 (1H, m), 2.01-1.91 (1H, m), 1.80-1.58 (3H, m)
11	1674, 1597, 1319, 1240, 1169, 1099	CDCl_3 :8.12 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.74 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.67 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.83 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 5.25-5.15 (1H, m), 4.36-4.21 (2H, m), 3.80 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 3.76-3.58 (2H, m), 3.56-3.30 (2H, m), 3.27 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 3.21 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 2.48-2.38 (1H, m), 2.08-1.66 (4H, m)
12	1660, 1469, 1348, 1167, 1068, 1011, 968	CDCl_3 :8.57-8.52 (2H, m), 7.75-7.63 (4H, m), 7.28-7.23 (2H, m), 5.17-5.09 (1H, m), 4.32-4.20 (2H, m), 3.71 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 3.50 (2H, s), 3.27-3.15 (2H, m), 2.60-2.32 (5H, m), 1.95-1.84 (1H, m), 1.82-1.60 (3H, m)
13-1		CDCl_3 :7.74-7.68 (2H, m), 7.67-7.62 (2H, m), 7.35-7.22 (5H, m), 4.72-4.61 (1H, m), 4.27-4.18 (2H, m), 3.52-3.45 (1H, m), 3.50 (2H, s), 3.27-3.15 (2H, m), 2.67-2.45 (2H, m), 2.40-2.20 (3H, m), 1.75-1.53 (4H, m)
13-2		$\text{DMSO}-d_6$:7.89 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.79 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 4.55-4.42 (1H, m), 4.05-3.92 (2H, m), 3.80-2.40 (8H, m), 1.55-1.30 (4H, m)
13-3	1662, 1597, 1514, 1468, 1427, 1354, 1173, 966, 737	CDCl_3 :8.30-8.25 (2H, m), 7.77-7.63 (4H, m), 6.68-6.64 (2H, m), 4.78-4.68 (1H, m), 4.30-4.22 (2H, m), 3.58 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.55-3.34 (4H, m), 3.26 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 3.21 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 2.36-2.26 (1H, m), 1.85-1.55 (4H, m)

【図 2 0】

Ex. No.	IR (KBr, cm^{-1})	NMR(ppm) (300MHz, *270MHz)
14	1664, 1595, 1460, 1350, 1169, 611	CDCl_3 :8.32-8.25 (2H, m), 7.75-7.63 (4H, m), 6.70-6.64 (2H, m), 4.30-4.13 (3H, m), 4.05-3.88 (2H, m), 3.75-3.68 (1H, m), 3.43-3.37 (1H, m), 3.26 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 2.95-2.72 (2H, m), 2.33-2.23 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.00-1.60 (2H, m), 1.59-1.48 (1H, m), 1.47-1.37 (1H, m)
15-1		CDCl_3 :7.42-7.25 (5H, m), 5.24-5.08 (2H, m), 4.62-4.44 (1H, m), 4.23-4.07 (4H, m), 3.78-3.36 (6H, m), 1.30-1.11(9H, m)
15-2		CDCl_3 :9.70-9.59 (1H, m), 7.40-7.26 (5H, m), 5.23-5.11 (2H, m), 4.25-4.01 (6H, m), 1.32-1.18 (3H, m)
15-3		$\text{DMSO}-d_6$, 100°C :7.40-7.15 (10H, m), 5.12 (2H, s), 5.00 (1H, dd, $J=4$, 9Hz), 4.35-4.27 (1H, m), 4.21 (1H, d, $J=18\text{Hz}$), 3.76 (1H, d, $J=18\text{Hz}$), 3.70 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 3.48 (2H, s), 3.10 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 3.00-2.88 (1H, m), 2.57-2.32 (4H, m), 1.84-1.55 (4H, m)
15-4		$\text{DMSO}-d_6$, 100°C :7.38-7.27 (5H, m), 5.12 (2H, s), 5.01 (1H, dd, $J=4$, 9Hz), 4.36-4.27 (1H, m), 4.26-4.17 (1H, m), 3.81-3.65 (2H, m), 3.12-3.06 (1H, m), 2.98-2.74 (3H, m), 2.64-2.54 (2H, m), 1.67-1.60 (2H, m), 1.55-1.47 (2H, m)
15-5		$\text{DMSO}-d_6$ *, 100°C :8.13 (2H, dd, $J=2$, 5Hz), 7.40-7.25 (5H, m), 6.76 (2H, dd, $J=2$, 5Hz), 5.13 (2H, s), 5.07 (1H, dd, $J=4$, 9Hz), 4.38-4.28 (1H, m), 4.23 (1H, d, $J=18\text{Hz}$), 3.84-3.73 (2H, m), 3.52-3.23 (4H, m), 3.17 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 3.04-2.92 (1H, m), 1.90-1.60 (4H, m)
15-6		CDCl_3 :8.31-8.22 (2H, m), 6.72-6.63 (2H, m), 5.00 (1H, dd, $J=4$, 8Hz), 3.96-3.88 (1H, m), 3.65-3.28 (7H, m), 3.19-3.10 (1H, m), 2.66 (1H, dd, $J=8$, 13Hz), 2.00-1.55 (4H, m)
15-7	1662, 1599, 1346, 1165, 1092, 968	CDCl_3 :8.30-8.25 (2H, m), 7.75 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.56 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.69-6.64 (2H, m), 5.22-5.15 (1H, m), 4.35-4.23 (2H, m), 3.78 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.63-3.51 (2H, m), 3.43-3.17 (3H, m), 3.26 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 2.46-2.37 (1H, m), 2.00-1.92 (1H, m), 1.85-1.63 (3H, m)

【図 2 1】

Ex. N .	IR (KBr, cm ⁻¹)	NMR(ppm) (300MHz, *:270MHz)
16	1662, 1599, 1512, 1448, 1346, 1230, 1167, 970	CDCl ₃ :8.29-8.25 (2H, m), 7.84-7.78 (2H, m), 7.72-7.56 (3H, m), 6.68-6.64 (2H, m), 5.23-5.16 (1H, m), 4.37-4.24 (2H, m), 3.76 (1H, d, J=12Hz), 3.63-3.50 (2H, m), 3.42-3.24 (2H, m), 3.25 (1H, d, J=17Hz), 3.19 (1H, d, J=12Hz), 2.44-2.35 (1H, m), 2.00-1.91 (1H, m), 1.85-1.63 (3H, m)
17	1672, 1595, 1462, 1348, 1169, 1072, 970	CDCl ₃ :8.41-8.36 (1H, m), 8.27 (2H, dd, J=1, 5Hz), 8.06-7.93 (3H, m), 7.80-7.64 (3H, m), 6.65 (2H, dd, J=1, 5Hz), 5.24-5.17 (1H, m), 4.43-4.30 (2H, m), 3.75 (1H, d, J=12Hz), 3.62-3.47 (2H, m), 3.43-3.21 (2H, m), 3.31 (1H, d, J=17Hz), 3.18 (1H, d, J=12Hz), 2.48-2.38 (1H, m), 1.99-1.90 (1H, m), 1.82-1.60 (3H, m)
18	1662, 1632, 1595, 1514, 1460, 1414, 1385, 1333, 1252, 1068	DMSO-d ₆ , 100°C:8.15-8.11 (2H, m), 7.68-7.62 (2H, m), 7.43-7.38 (2H, m), 6.78-6.74 (2H, m), 5.12 (1H, dd, J=4, 8Hz), 4.33-4.21 (2H, m), 3.95 (1H, d, J=18Hz), 3.83 (1H, d, J=11Hz), 3.54-3.45 (2H, m), 3.40-3.26 (2H, m), 3.20-3.10 (2H, m), 1.92-1.61 (4H, m)
19	1672, 1595, 1462, 1350, 1232, 1174, 970, 546	CDCl ₃ :8.30-8.25 (2H, m), 7.87-7.80 (2H, m), 7.32-7.23 (2H, m), 6.68-6.54 (2H, m), 5.23-5.15 (1H, m), 4.35-4.23 (2H, m), 3.77 (1H, d, J=12Hz), 3.64-3.50 (2H, m), 3.43-3.22 (3H, m), 3.20 (1H, d, J=12Hz), 2.46-2.36 (1H, m), 2.01-1.91 (1H, m), 1.85-1.63 (3H, m)
20	1672, 1595, 1462, 1362, 1165, 1103, 999, 970	CDCl ₃ :8.30-8.24 (2H, m), 7.90-7.88 (1H, m), 7.86 (1H, d, J=9Hz), 7.85-7.83 (1H, m), 7.48 (1H, dd, J=2, 9Hz), 6.69-6.64 (2H, m), 5.26-5.19 (1H, m), 4.41-4.29 (2H, m), 3.78 (1H, d, J=12Hz), 3.64-3.50 (2H, m), 3.47 (1H, d, J=17Hz), 3.43-3.24 (2H, m), 3.21 (1H, d, J=12Hz), 2.62-2.52 (1H, m), 2.01-1.91 (1H, m), 1.85-1.64 (3H, m)
21	1670, 1597, 1510, 1462, 1427, 1348, 1155, 968	CDCl ₃ :8.30-8.25 (2H, m), 7.54-7.47 (1H, m), 7.13-7.10 (1H, m), 6.95-6.92 (1H, m), 6.70-6.65 (2H, m), 6.36-6.28 (1H, m), 5.19 (1H, dd, J=4, 9Hz), 4.30-4.18 (2H, m), 3.84 (1H, d, J=12Hz), 3.64-3.53 (2H, m), 3.58 (1H, d, J=17Hz), 3.44-3.27 (2H, m), 3.22 (1H, d, J=12Hz), 2.73 (1H, dd, J=9, 12Hz), 2.01-1.92 (1H, m), 1.89-1.70 (3H, m)

【図 22】

Ex. No.	IR (KBr, cm^{-1})	NMR(ppm) (300MHz, \ast :270MHz)
22	1672, 1595, 1462, 1373, 1232, 1165, 970, 808	CDCl_3 :8.31-8.24 (2H, m), 7.72-7.68 (1H, m), 7.54-7.45 (2H, m), 7.41-7.39 (1H, m), 6.69-6.64 (2H, m), 5.22-5.15 (1H, m), 4.48-4.34 (2H, m), 3.80 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.67 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 3.64-3.51 (2H, m), 3.43-3.25 (2H, m), 3.20 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 2.82-2.72 (1H, m), 1.99-1.89 (1H, m), 1.87-1.66 (3H, m)
23	1672, 1595, 1460, 1360, 1165, 970, 631, 550	CDCl_3 :8.29-8.24 (2H, m), 7.96-7.86 (3H, m), 7.58-7.48 (2H, m), 6.69-6.64 (2H, m), 5.23 (1H, d, $J=4, 9\text{Hz}$), 4.42-4.30 (2H, m), 3.78 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.65-3.48 (2H, m), 3.47 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 3.45-3.16 (3H, m), 2.56 (1H, dd, $J=9, 12\text{Hz}$), 2.01-1.92 (1H, m), 1.85-1.62 (3H, m)
24	1674, 1595, 1464, 1371, 1169, 970, 933, 646	CDCl_3 :8.30-8.25 (2H, m), 7.67-7.58 (2H, m), 7.46-7.36 (2H, m), 6.70-6.65 (2H, m), 5.24-5.16 (1H, m), 4.50-4.37 (1H, m), 4.37 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 3.81 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.70-3.51 (3H, m), 3.45-3.25 (2H, m), 3.20 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 2.82-2.73 (1H, m), 1.99-1.90 (1H, m), 1.87-1.65 (3H, m)
25	1672, 1595, 1460, 1362, 1165, 970, 642, 552	CDCl_3 :8.30-8.24 (2H, m), 7.93-7.90 (1H, m), 7.85-7.79 (2H, m), 7.54-7.48 (1H, m), 6.69-6.63 (2H, m), 5.22 (1H, dd, $J=4, 9\text{Hz}$), 4.41-4.28 (2H, m), 3.82-3.75 (1H, m), 3.64-3.48 (2H, m), 3.47 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 3.43-3.24 (2H, m), 3.24-3.18 (1H, m), 2.57 (1H, dd, $J=9, 12\text{Hz}$), 2.00-1.91 (1H, m), 1.84-1.63 (3H, m)
26	1674, 1597, 1496, 1462, 1363, 1230, 1167, 970	CDCl_3 :8.30-8.24 (2H, m), 7.94 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.80 (1H, s), 7.67 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.70-6.63 (2H, m), 5.26-5.19 (1H, m), 4.42-4.28 (2H, m), 3.83-3.75 (1H, m), 3.64-3.48 (2H, m), 3.47 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 3.43-3.24 (2H, m), 3.24-3.17 (1H, m), 2.63-2.52 (1H, m), 2.01-1.90 (1H, m), 1.86-1.55 (3H, m)
27	1672, 1595, 1510, 1460, 1356, 1167, 970, 555	CDCl_3 :8.30-8.25 (2H, m), 7.86-7.82 (1H, m), 7.78 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.54-7.48 (1H, m), 6.79-6.73 (2H, m), 5.25-5.17 (1H, m), 4.45-4.33 (2H, m), 3.79 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.64-3.47 (2H, m), 3.52 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 3.44-3.17 (3H, m), 2.72 (3H, s), 2.70-2.60 (1H, m), 2.01-1.93 (1H, m), 1.85-1.65 (3H, m)

【図 2 3】

Ex. No.	IR (KBr, cm^{-1})	NMR(ppm) (300MHz, *270MHz)
28	1672, 1595, 1462, 1373, 1165, 970, 806, 631	CDCl_3 : 8.30-8.25 (2H, m), 7.86 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.62 (1H, dd, $J=2, 9\text{Hz}$), 7.46 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.41-7.38 (1H, m), 6.69-6.63 (2H, m), 5.22-5.13 (1H, m), 4.48-4.40 (1H, m), 4.38 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 3.80 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.67 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 3.65-3.50 (2H, m), 3.43-3.15 (3H, m), 2.82-2.72 (1H, m), 1.98-1.88 (1H, m), 1.86-1.66 (3H, m)
29	1672, 1595, 1508, 1427, 1362, 1167, 1128, 627,	CDCl_3 : 8.30-8.24 (2H, m), 7.87-7.81 (1H, m), 7.83 (1H, s), 7.62-7.56 (1H, m), 7.36-7.28 (1H, m), 6.68-6.63 (2H, m), 5.26-5.19 (1H, m), 4.41-4.29 (2H, m), 3.78 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.63-3.49 (2H, m), 3.48 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 3.43-3.24 (2H, m), 3.20 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 2.62-2.52 (1H, m), 2.00-1.90 (1H, m), 1.84-1.62 (3H, m)
30	1672, 1597, 1462, 1352, 1167, 1099, 970, 698	CDCl_3 : 8.40-8.36 (1H, m), 8.30-8.24 (3H, m), 8.24-8.18 (1H, m), 8.06-8.01 (1H, m), 7.58 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.69-6.63 (2H, m), 5.24-5.17 (1H, m), 4.44-4.29 (2H, m), 3.80-3.73 (1H, m), 3.63-3.48 (2H, m), 3.42-3.23 (2H, m), 3.33 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 3.22-3.16 (1H, m), 2.54-2.45 (1H, m), 2.00-1.90 (1H, m), 1.84-1.58 (3H, m)
31	1670, 1597, 1460, 1329, 1147,	CDCl_3 : 8.31-8.24 (2H, m), 6.71-6.65 (2H, m), 5.18-5.10 (1H, m), 4.37 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 4.30-4.20 (1H, m), 3.88-3.80 (1H, m), 3.72 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 3.65-3.52 (2H, m), 3.45-3.27 (2H, m), 3.25-3.16 (1H, m), 3.03-2.84 (2H, m), 2.20-2.05 (2H, m), 1.97-1.69 (7H, m), 1.60-1.42 (2H, m), 1.37-1.16 (3H, m)
32	1666, 1597, 1466, 1336, 1161, 968	CDCl_3 : 8.28 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 6.68 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 5.22-5.14 (1H, m), 4.36-4.23 (2H, m), 3.86 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.65 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 3.65-3.53 (2H, m), 3.45-3.28 (2H, m), 3.23 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 2.93 (3H, s), 2.84-2.75 (1H, m), 2.05-1.85 (1H, m), 1.80-1.65 (3H, m)
33	1666, 1595, 1510, 1464, 1385, 1090, 1065, 1009	CDCl_3 : 8.30-8.25 (2H, m), 7.73-7.67 (2H, m), 7.57-7.52 (2H, m), 6.70-6.65 (2H, m), 5.27-5.22 (0.6H, m), 5.17-5.12 (0.4H, m), 3.94-3.77 (3H, m), 3.64-3.27 (5H, m), 3.23-3.15 (1H, m), 3.08-2.99 (0.4H, m), 2.99-2.90 (0.6H, m), 2.00-1.90 (1H, m), 1.80-1.65 (3H, m)

【図 24】

Ex. No.	IR (KBr, cm^{-1})	NMR(ppm) (300MHz, *270MHz)
34	1660, 1595, 1510, 1462, 1246, 1232, 1068	CDCl_3 : 8.28-8.22 (2H, m), 7.51-7.43 (2H, m), 7.23-7.15 (2H, m), 6.19-6.13 (2H, m), 5.11-5.03 (1H, m), 3.90-3.84 (1H, m), 3.68-3.44 (5H, m), 3.42-3.22 (3H, m), 3.18-3.10 (1H, m), 2.92 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 2.22-2.13 (1H, m), 1.97-1.87 (1H, m), 1.85-1.68 (3H, m)
35-1		$\text{DMSO}-d_6$, 100°C : 7.83-7.78 (2H, m), 7.69-7.65 (2H, m), 7.36-7.28 (5H, m), 5.10 (2H, s), 5.00-4.94 (1H, m), 4.31-4.15 (2H, m), 3.75 (1H, d, $J=18\text{Hz}$), 3.71 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 3.37-3.27 (2H, m), 3.13-3.04 (1H, m), 2.95-2.79 (3H, m), 1.92-1.59 (4H, m)
35-2		CDCl_3 : 7.72-7.67 (2H, m), 7.65-7.60 (2H, m), 4.91-4.85 (1H, m), 3.90-3.83 (1H, m), 3.59-3.36 (5H, m), 3.10-3.04 (1H, m), 2.87-2.72 (2H, m), 2.59-2.51 (1H, m), 1.97-1.67 (4H, m)
35-3	1732, 1657, 1468, 1356, 1159, 1088, 1068, 750, 598	CDCl_3 : 8.59-8.54 (2H, m), 7.70-7.65 (2H, m), 7.63-7.58 (2H, m), 7.25-7.20 (2H, m), 5.05-4.90 (1H, m), 3.84 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.68 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 3.57-3.43 (4H, m), 3.18-3.04 (2H, m), 2.92 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 2.72-2.65 (2H, m), 2.17-2.08 (1H, m), 1.97-1.66 (4H, m)
36		CDCl_3 : 8.27-8.22 (2H, m), 7.73-7.61 (4H, m), 6.67-6.62 (2H, m), 3.94-3.87 (1H, m), 3.80-3.72 (1H, m), 3.61-3.22 (5H, m), 3.03-2.92 (1H, m), 2.96 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 2.84-2.72 (1H, m), 2.66-2.48 (2H, m), 2.42 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 1.84-1.61 (4H, m)
37-1		CDCl_3 : 8.30-8.23 (2H, m), 8.17-8.03 (1H, m), 7.86-7.75 (2H, m), 7.65-7.25 (7H, m), 6.70-6.63 (2H, m), 5.26-5.06 (1H, m), 4.18-3.50 (5H, m), 3.44-3.12 (4H, m), 3.08-2.90 (1H, m), 2.00-1.70 (4H, m)
37-2	2924, 1672, 1601, 1360, 1230, 1165, 1099, 970	CDCl_3 : 9.55 (1H, brs), 8.28 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.73 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.48 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.45-7.37 (1H, m), 7.32-7.21 (1H, m), 7.13 (1H, s), 6.66 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.20-5.12 (1H, m), 4.36-4.26 (2H, m), 3.76 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 3.64-3.48 (2H, m), 3.43 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 3.42-3.12 (3H, m), 2.54-2.44 (1H, m), 1.98-1.86 (1H, m), 1.82-1.60 (3H, m)
38-1		CDCl_3 : 8.31-8.23 (2H, m), 7.84 (1H, s), 7.63-7.57 (1H, m), 7.53-7.46 (1H, m), 7.41 (1H, s), 6.70-6.63 (2H, m), 5.22-5.12 (1H, m), 4.50-4.35 (2H, m), 3.80 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 3.75-3.50 (3H, m), 3.45-3.15 (3H, m), 2.85-2.70 (1H, m), 2.00-1.65 (4H, m), 0.27 (9H, s)

【図 2 5】

Ex. N	IR (KBr, cm^{-1})	NMR(ppm) (300MHz, *270MHz)
38-2	1672, 1595, 1458, 1371, 1171, 970, 648	CDCl_3 : 8.27 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.87 (1H, s), 7.66-7.60 (1H, m), 7.56-7.50 (1H, m), 7.43 (1H, s), 6.67 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 5.23-5.15 (1H, m), 4.50-4.33 (2H, m), 3.80 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.67 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 3.66-3.50 (2H, m), 3.45-3.24 (2H, m), 3.20 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.12 (1H, s), 2.83-2.72 (1H, m), 2.00-1.67 (4H, m)
39	1664, 1595, 1510, 1462, 1427, 1244, 1232, 1065,	CDCl_3 : 8.30-8.23 (2H, m), 7.38-7.26 (5H, m), 6.69-6.63 (2H, m), 5.13-5.05 (1H, m), 3.92-3.84 (1H, m), 3.75-3.67 (1H, m), 3.64-3.46 (4H, m), 3.43-3.26 (3H, m), 3.17-3.10 (1H, m), 2.92 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 2.23-2.13 (1H, m), 1.98-1.88 (1H, m), 1.85-1.72 (3H, m)
40	1672, 1579, 1462, 1350, 1171, 968, 607, 575	CDCl_3 : 8.42 (1H, s), 8.32 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.85-7.78 (2H, m), 7.72-7.56 (3H, m), 6.83 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 5.23-5.16 (1H, m), 4.37-4.24 (2H, m), 3.79 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.37-3.07 (6H, m), 2.44-2.35 (1H, m), 2.05-1.85 (3H, m), 1.80-1.69 (1H, m)
41	1662, 1597, 1508, 1460, 1346, 1169, 991, 600	CDCl_3 : 8.32-8.25 (2H, m), 7.84-7.77 (2H, m), 7.70-7.54 (3H, m), 6.70-6.63 (2H, m), 4.32-4.17 (3H, m), 4.05-3.87 (2H, m), 3.71 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.39 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.26 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 2.95-2.72 (2H, m), 2.29-2.22 (1H, m), 2.29 (3H, s), 1.98-1.72 (2H, m), 1.58-1.50 (1H, m), 1.46-1.37 (1H, m)
42	1657, 1597, 1510, 1462, 1427, 1350, 1171, 966	CDCl_3 : 8.25 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.84-7.77 (2H, m), 7.72-7.57 (3H, m), 6.63 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 4.36-4.25 (2H, m), 4.21 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 3.70-3.60 (2H, m), 3.51-3.25 (5H, m), 3.44 (3H, s), 3.22 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 2.29-2.23 (1H, m), 2.05-1.95 (1H, m), 1.93-1.81 (1H, m), 1.58-1.51 (2H, m)
43-1		CDCl_3 : 7.40-7.25 (5H, m), 4.94 (1H, dd, $J=4, 8\text{Hz}$), 3.83 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 3.62-3.37 (5H, m), 3.14 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 2.62 (1H, dd, $J=8, 13\text{Hz}$), 2.65-2.35 (4H, m), 1.95-1.53 (4H, m)
43-2		CDCl_3 : 8.65 (1H, s), 8.19-8.14 (1H, m), 7.59 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.52-7.47 (1H, m), 7.36-7.23 (5H, m), 5.14-5.08 (1H, m), 4.60-4.52 (1H, m), 4.34 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 3.78-3.69 (2H, m), 3.51 (2H, s), 3.18 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 2.97-2.88 (1H, m), 2.60-2.35 (4H, m), 1.95-1.60 (4H, m)

【図 2 6】

Ex. N .	IR (KBr, cm ⁻¹)	NMR(ppm) (300MHz, *270MHz)
43-3		CDCl ₃ :7.36-7.22 (6H, m), 7.15-7.10 (1H, m), 7.02-6.97 (1H, m), 6.93-6.90 (1H, m), 5.11 (1H, dd, J=4, 9Hz), 4.93-4.81 (2H, m), 4.28-4.17 (2H, m), 3.79-3.72 (1H, m), 3.62 (1H, d, J=17Hz), 3.51 (2H, s), 3.24-3.17 (1H, m), 2.79 (1H, dd, J=9, 12Hz), 2.60-2.35 (4H, m), 1.93-1.83 (1H, m), 1.82-1.67 (3H, m)
43-4		CDCl ₃ :7.29 (1H, s), 7.16-7.11 (1H, m), 7.02-6.97 (1H, m), 6.94-6.91 (1H, m), 5.18-5.10 (1H, m), 4.95-4.82 (2H, m), 4.30-4.17 (2H, m), 3.82-3.75 (1H, m), 3.63 (1H, d, J=17Hz), 3.27-3.18 (1H, m), 3.09-2.93 (2H, m), 2.87-2.73 (3H, m), 1.87-1.77 (1H, m), 1.75-1.55 (4H, m)
43-5	1672, 1599, 1462, 1348, 1228, 1159, 1076, 968	CDCl ₃ :8.32-8.24 (2H, m), 7.30 (1H, s), 7.17-7.11 (1H, m), 7.04-6.91 (2H, m), 6.70-6.63 (2H, m), 5.22-5.15 (1H, m), 4.95-4.82 (2H, m), 4.32-4.18 (2H, m), 3.85 (1H, d, J=12Hz), 3.65 (1H, d, J=17Hz), 3.65-3.53 (2H, m), 3.43-3.18 (3H, m), 2.90-2.80 (1H, m), 2.02-1.91 (1H, m), 1.89-1.70 (3H, m)
44-1		CDCl ₃ :7.34-7.25 (5H, m), 6.46 (1H, dd, J=10, 17Hz), 6.31 (1H, d, J=17Hz), 6.11 (1H, d, J=10Hz), 5.13-5.06 (1H, m), 4.24-4.12 (2H, m), 3.75 (1H, d, J=11Hz), 3.53 (1H, d, J=17Hz), 3.51 (2H, s), 3.20 (1H, d, J=11Hz), 2.73-2.62 (1H, m), 2.59-2.38 (4H, m), 1.94-1.67 (4H, m)
44-2		CDCl ₃ :7.36-7.18 (8H, m), 7.04-6.96 (1H, m), 6.92-6.87 (1H, m), 5.11 (1H, dd, J=4, 9Hz), 4.92-4.80 (2H, m), 4.28-4.17 (2H, m), 3.78-3.71 (1H, m), 3.61 (1H, d, J=17Hz), 3.51 (2H, s), 3.22-3.16 (1H, m), 2.78 (1H, dd, J=9, 12Hz), 2.60-2.35 (4H, m), 1.90-1.70 (4H, m)
44-3		CDCl ₃ :7.36-7.18 (3H, m), 7.05-6.98 (1H, m), 6.93-6.88 (1H, m), 5.15 (1H, dd, J=4, 9Hz), 4.94-4.81 (2H, m), 4.30-4.18 (2H, m), 3.81-3.75 (1H, m), 3.63 (1H, d, J=17Hz), 3.25-3.19 (1H, m), 3.08-2.93 (2H, m), 2.85-2.72 (3H, m), 1.85-1.80 (1H, m), 1.75-1.60 (4H, m)

【図 27】

Ex. No.	IR (KBr, cm^{-1})	NMR(ppm) (300MHz, *:270MHz)
44-4	1670, 1597, 1460, 1348, 1232, 1161, 968, 544	CDCl_3 :8.30-8.23 (2H, m), 7.37-7.18 (3H, m), 7.07-6.88 (2H, m), 6.70-6.63 (2H, m), 5.21-5.15 (1H, m), 4.94-4.82 (2H, m), 4.31-4.20 (2H, m), 3.84 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.66 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 3.67-3.52 (2H, m), 3.43-3.25 (2H, m), 3.22 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 2.89-2.80 (1H, m), 2.01-1.91 (1H, m), 1.89-1.70 (3H, m)
45-1		$\text{DMSO}-d_6$, 100°C :7.40-7.25 (5H, m), 5.07 (2H, s), 4.50-4.45 (1H, m), 4.14-4.04 (4H, m), 3.85-3.75 (1H, m), 3.50-3.42 (1H, m), 3.30-3.13 (3H, m), 3.24 (3H, s), 1.16 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)
45-2		$\text{DMSO}-d_6$, 100°C :7.40-7.20 (5H, m), 5.07 (2H, s), 4.23 (2H, s), 4.14-4.05 (2H, m), 4.05 (2H, s), 4.03 (2H, s), 3.29 (3H, s), 1.25-1.15 (3H, m)
45-3		$\text{DMSO}-d_6$, 100°C :7.40-7.20 (10H, m), 5.17-5.06 (2H, m), 4.35 (1H, d, $J=13\text{Hz}$), 4.22 (1H, d, $J=18\text{Hz}$), 4.12 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.80 (1H, d, $J=18\text{Hz}$), 3.47 (2H, s), 3.37 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 3.31 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 3.23 (3H, s), 3.10-2.89 (2H, m), 2.58-2.43 (2H, m), 2.38-2.26 (2H, m), 1.83-1.72 (2H, m), 1.58-1.43 (2H, m)
45-4		$\text{DMSO}-d_6^*$, 100°C :7.39-7.26 (5H, m), 5.18-5.05 (2H, m), 4.36 (1H, d, $J=13\text{Hz}$), 4.23 (1H, d, $J=18\text{Hz}$), 4.13 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.80 (1H, d, $J=18\text{Hz}$), 3.38 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 3.30 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 3.24 (3H, s), 3.08-2.50 (7H, m), 1.76-1.60 (2H, m), 1.48-1.32 (2H, m)
45-5		$\text{DMSO}-d_6^*$, 100°C :8.15-8.09 (2H, m), 7.40-7.25 (5H, m), 6.78-6.72 (2H, m), 5.20-5.05 (2H, m), 4.40-4.12 (3H, m), 3.83 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 3.47-3.21 (9H, m), 3.16 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 2.99 (1H, d, $J=13\text{Hz}$), 1.93-1.72 (2H, m), 1.63-1.53 (2H, m)
45-6		CDCl_3 :8.28-8.21 (2H, m), 6.73-6.65 (2H, m), 4.40 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.65-3.35 (9H, m), 3.40 (3H, s), 3.15 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 2.64 (1H, d, $J=13\text{Hz}$), 2.75-2.50 (1H, m), 1.94-1.83 (2H, m), 1.73-1.57 (2H, m)
45-7	1680, 1597, 1415, 1360, 1163, 1105, 1005, 972	CDCl_3 :8.29-8.22 (2H, m), 7.90 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.88-7.84 (1H, m), 7.84 (1H, s), 7.51-7.45 (1H, m), 6.66-6.60 (2H, m), 4.39-4.30 (2H, m), 4.23 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.69-3.60 (2H, m), 3.50 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 3.50-3.26 (4H, m), 3.44 (3H, s), 3.23 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 2.43 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 2.05-1.82 (2H, m), 1.60-1.50 (2H, m)

【図 2 8】

Ex. No.	IR (KBr, cm^{-1})	NMR(ppm) (300MHz, *:270MHz)
46	1670, 1597, 1421, 1352, 1144, 1105, 972, 850	CDCl_3 :8.30–8.23 (2H, m), 7.50 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.14–7.10 (1H, m), 6.96–6.92 (1H, m), 6.69–6.62 (2H, m), 6.31 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 4.30–4.18 (3H, m), 3.67–3.56 (3H, m), 3.52–3.30 (4H, m), 3.43 (3H, s), 3.24 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 2.62 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 2.05–1.83 (2H, m), 1.68–1.60 (2H, m)
47	1674, 1595, 1441, 1419, 1373, 1151, 1119, 808	CDCl_3 :8.30–8.22 (2H, m), 7.73–7.69 (1H, m), 7.56–7.45 (2H, m), 7.40 (1H, s), 6.67–6.61 (2H, m), 4.45–4.34 (2H, m), 4.25 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 3.73 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 3.63 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 3.59 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 3.41 (3H, s), 3.52–3.20 (5H, m), 2.63 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 2.05–1.82 (2H, m), 1.64–1.55 (2H, m)
48	1672, 1595, 1446, 1419, 1356, 1171, 1099, 698	CDCl_3 :8.39–8.35 (1H, m), 8.29–8.19 (4H, m), 8.05–8.00 (1H, m), 7.59 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.64–6.59 (2H, m), 4.41–4.32 (2H, m), 4.21 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.69–3.58 (2H, m), 3.49–3.18 (5H, m), 3.43 (3H, s), 3.37 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 2.34 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 2.03–1.81 (2H, m), 1.55–1.49 (2H, m)
49-1		CDCl_3 :7.40–7.20 (5H, m), 4.38 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.60–3.30 (7H, m), 3.38 (3H, s), 3.03 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 2.73–2.50 (2H, m), 2.62 (1H, d, $J=13\text{Hz}$), 2.45–2.25 (2H, m), 1.90–1.70 (2H, m), 1.67–1.45 (2H, m)
49-2		CDCl_3 :8.65 (1H, s), 8.17 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.59 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J=2, 9\text{Hz}$), 7.35–7.20 (5H, m), 4.47–4.37 (2H, m), 4.28–4.20 (1H, m), 3.85 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 3.59 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 3.55–3.43 (3H, m), 3.35 (3H, s), 3.18–3.10 (1H, m), 2.83 (1H, d, $J=13\text{Hz}$), 2.68–2.48 (2H, m), 2.42–2.25 (2H, m), 2.00–1.77 (2H, m), 1.73–1.45 (2H, m)
49-3		CDCl_3 :7.35–7.21 (6H, m), 7.15–7.10 (1H, m), 7.01–6.97 (1H, m), 6.92 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 4.95–4.81 (2H, m), 4.30–4.17 (3H, m), 3.65 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 3.63–3.56 (1H, m), 3.50 (2H, s), 3.50–3.43 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.12 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 2.68 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 2.68–2.48 (2H, m), 2.42–2.29 (2H, m), 2.00–1.77 (2H, m), 1.70–1.46 (2H, m)

【図 2 9】

Ex. No.	IR (KBr, cm^{-1})	NMR(ppm) (300MHz, *:270MHz)
49-4		CDCl_3 : 7.27 (1H, s), 7.13 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.02-6.97 (1H, m), 6.94-6.90 (1H, m), 4.96-4.82 (2H, m), 4.35-4.17 (3H, m), 3.66 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 3.61 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 3.47 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 3.40 (3H, s), 3.13 (1H, d, 12Hz), 3.17-2.93 (2H, m), 2.79-2.65 (2H, m), 2.69 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 1.93-1.73 (2H, m), 1.65-1.42 (3H, m)
49-5	1672, 1597, 1450, 1419, 1350, 1151, 1105, 1076	CDCl_3 : 8.30-8.22 (2H, m), 7.28 (1H, s), 7.16-7.11 (1H, m), 7.03-6.97 (1H, m), 6.95-6.90 (1H, m), 6.68-6.62 (2H, m), 4.96-4.82 (2H, m), 4.32-4.18 (3H, m), 3.69 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 3.65-3.30 (6H, m), 3.41 (3H, s), 3.23 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 2.74 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 2.05-1.82 (2H, m), 1.73-1.57 (2H, m)
50-1		$\text{DMSO}-d_6$, 100°C: 7.40-7.20 (10H, m), 5.11 (2H, s), 4.51-4.40 (1H, m), 4.28-4.14 (2H, m), 3.67 (1H, d, $J=18\text{Hz}$), 3.48 (2H, s), 3.35 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 3.04 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 2.89-2.72 (2H, m), 2.60-2.45 (2H, m), 2.37-2.23 (2H, m), 1.70-1.50 (4H, m)
50-2		$\text{DMSO}-d_6$, 100°C: 7.40-7.30 (5H, m), 5.12 (2H, s), 4.52-4.42 (1H, m), 4.28-4.20 (1H, m), 4.19 (1H, d, $J=18\text{Hz}$), 3.67 (1H, d, $J=18\text{Hz}$), 3.34 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 3.07-2.69 (5H, m), 2.63-2.45 (2H, m), 1.57-1.38 (4H, m)
50-3		$\text{DMSO}-d_6$, 100°C: 8.12 (2H, dd, $J=2$, 5Hz), 7.39-7.27 (5H, m), 6.75 (2H, dd, $J=2$, 5Hz), 5.12 (2H, s), 4.58-4.47 (1H, m), 4.30-4.17 (2H, m), 3.70 (1H, d, $J=18\text{Hz}$), 3.48-3.30 (5H, m), 3.11 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 2.94-2.82 (1H, m), 1.79-1.55 (4H, m)
50-4		CDCl_3 : 8.30-8.23 (2H, m), 6.72-6.65 (2H, m), 4.55-4.46 (1H, m), 3.67-3.36 (8H, m), 3.25 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 2.58-2.46 (1H, m), 2.00-1.65 (6H, m)
50-5	1666, 1593, 1462, 1429, 1331, 1161, 968, 700	CDCl_3 : 8.38-8.34 (1H, m), 8.27 (2H, dd, $J=2$, 5Hz), 7.99-7.90 (3H, m), 7.82-7.76 (1H, m), 7.65-7.59 (1H, m), 6.65 (2H, dd, $J=2$, 5Hz), 4.80-4.69 (1H, m), 4.40-4.32 (1H, m), 4.32 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 3.59-3.28 (6H, m), 3.20 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 2.40-2.30 (1H, m), 1.85-1.50 (5H, m)

【図 3 0】

Ex. N	IR (KBr, cm^{-1})	NMR(ppm) (300MHz, *:270MHz)
51	1666, 1601, 1473, 1429, 1340, 1161, 968, 596	CDCl_3 :8.30-8.24 (2H, m), 7.90-7.82 (3H, m), 7.48 (1H, dd, $J=2, 9\text{Hz}$), 6.68-6.63 (2H, m), 4.83-4.72 (1H, m), 4.37-4.28 (1H, m), 4.31 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 3.59 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.47 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 3.55-3.33 (4H, m), 3.22 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 2.53-2.43 (1H, m), 1.85-1.55 (5H, m)
52	1658, 1599, 1510, 1462, 1427, 1348, 1155, 966, 849	CDCl_3 :8.30-8.24 (2H, m), 7.54-7.45 (1H, m), 7.14-7.09 (1H, m), 6.96-6.90 (1H, m), 6.70-6.63 (2H, m), 6.37-6.28 (1H, m), 4.80-4.66 (1H, m), 4.27-4.15 (2H, m), 3.64 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.58 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 3.56-3.35 (4H, m), 3.25 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 2.68-2.58 (1H, m), 1.90-1.60 (5H, m)
53	1657, 1597, 1460, 1441, 1369, 1165, 808	CDCl_3 :8.30-8.23 (2H, m), 7.73-7.68 (1H, m), 7.53-7.44 (2H, m), 7.39 (1H, s), 6.70-6.63 (2H, m), 4.78-4.67 (1H, m), 4.45-4.32 (2H, m), 3.70-3.57 (2H, m), 3.55-3.32 (4H, m), 3.22 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 2.74-2.63 (1H, m), 1.85-1.57 (5H, m)
54	1672, 1595, 1510, 1448, 1417, 1354, 1173, 1103	CDCl_3 :8.30-8.25 (2H, m), 7.84-7.77 (2H, m), 7.71-7.54 (3H, m), 6.69-6.63 (2H, m), 4.78-4.66 (1H, m), 4.35-4.22 (2H, m), 3.60-3.35 (5H, m), 3.30-3.18 (2H, m), 2.35-2.25 (1H, m), 1.84-1.73 (2H, m), 1.67-1.55 (2H, m)
55-1		$\text{DMSO}-d_6$, 100°C :8.17-8.10 (2H, m), 7.40-7.25 (5H, m), 6.79-6.73 (2H, m), 5.14 (2H, s), 4.38-4.28 (1H, m), 4.24 (1H, d, $J=18\text{Hz}$), 4.13-4.05 (1H, m), 3.98-3.84 (2H, m), 3.76 (1H, d, $J=18\text{Hz}$), 3.61 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 3.37 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 3.00-2.66 (3H, m), 2.21 (3H, s), 1.93-1.78 (1H, m), 1.76-1.50 (2H, m), 1.48-1.34 (1H, m)
55-2		CDCl_3 :8.31-8.24 (2H, m), 6.72-6.50 (2H, m), 4.08-3.90 (3H, m), 3.75-3.30 (5H, m), 3.00-2.78 (2H, m), 2.51 (1H, dd, $J=9, 12\text{Hz}$), 2.25 (3H, s), 2.03 (1H, brs), 2.01-1.88 (1H, m), 1.85-1.70 (1H, m), 1.63-1.44 (2H, m)
55-3	1657, 1595, 1456, 1350, 1165, 698, 600	CDCl_3 :8.38-8.33 (1H, m), 8.31-8.24 (2H, m), 7.98-7.89 (3H, m), 7.81-7.76 (1H, m), 7.63-7.58 (1H, m), 6.70-6.62 (2H, m), 4.36-4.22 (3H, m), 4.04-3.85 (2H, m), 3.70 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 3.40-3.27 (2H, m), 2.94-2.70 (2H, m), 2.37-2.25 (1H, m), 2.30 (3H, s), 1.99-1.73 (2H, m), 1.65-1.49 (1H, m), 1.44-1.34 (1H, m)

【図 3 1】

Ex. N .	IR (KBr, cm ⁻¹)	NMR(ppm) (300MHz, *270MHz)
56	1666, 1595, 1460, 1358, 1161, 1001, 604	CDCl ₃ :8.31-8.25 (2H, m), 7.90-7.82 (3H, m), 7.47 (1H, dd, J=2, 9Hz), 6.70-6.63 (2H, m), 4.37-4.18 (3H, m), 4.05-3.87 (2H, m), 3.73 (1H, d, J=12Hz), 3.48 (1H, d, J=17Hz), 3.40 (1H, d, J=12Hz), 2.95-2.72 (2H, m), 2.45 (1H, dd, J=9, 11Hz), 2.30 (3H, s), 2.00-1.87 (1H, m), 1.86-1.73 (1H, m), 1.58-1.49 (1H, m), 1.47-1.37 (1H, m)
57	1657, 1595, 1427, 1356, 1153, 995, 847, 594	CDCl ₃ :8.32-8.25 (2H, m), 7.49 (1H, d, J=15Hz), 7.13-7.09 (1H, m), 6.96-6.91 (1H, m), 6.71-6.65 (2H, m), 6.31 (1H, d, J=15Hz), 4.29-4.10 (3H, m), 4.05-3.90 (2H, m), 3.79-3.71 (1H, m), 3.59 (1H, d, J=17Hz), 3.52-3.43 (1H, m), 2.97-2.75 (2H, m), 2.58 (1H, dd, J=9, 12Hz), 2.29 (3H, s), 2.02-1.89 (1H, m), 1.87-1.73 (1H, m), 1.71-1.42 (2H, m)
58	1664, 1595, 1460, 1379, 1169, 808, 631	CDCl ₃ :8.29 (2H, dd, J=1, 5Hz), 7.72-7.68 (1H, m), 7.53-7.43 (2H, m), 7.39 (1H, d, J=1Hz), 6.67 (2H, dd, J=2, 5Hz), 4.40-4.20 (3H, m), 4.05-3.88 (2H, m), 3.77-3.70 (1H, m), 3.66 (1H, d, J=17Hz), 3.46-3.39 (1H, m), 2.95-2.73 (2H, m), 2.64 (1H, dd, J=9, 11Hz), 2.30 (3H, s), 2.01-1.88 (1H, m), 1.86-1.73 (1H, m), 1.57-1.39 (2H, m)
59-1		DMSO-d ₆ , 100°C:7.37-7.17 (10H, m), 5.14 (1H, d, J=13Hz), 5.08 (1H, d, J=13Hz), 4.23-4.14 (1H, m), 4.22 (1H, d, J=13Hz), 4.02-3.96 (1H, m), 3.77-3.68 (1H, m), 3.46 (2H, s), 3.32 (1H, d, J=10Hz), 3.25 (1H, d, J=10Hz), 3.22 (3H, s), 2.88-2.82 (1H, m), 2.80 (1H, d, J=13Hz), 2.58-2.45 (2H, m), 2.29-2.17 (2H, m), 1.75-1.59 (2H, m), 1.44-1.38 (2H, m)
59-2		DMSO-d ₆ , 100°C:7.39-7.26 (5H, m), 5.14 (1H, d, J=13Hz), 5.09 (1H, d, J=13Hz), 4.23-4.14 (1H, m), 4.22 (1H, d, J=13Hz), 4.01 (1H, d, J=11Hz), 3.77-3.68 (1H, m), 3.35-3.22 (2H, m), 3.23 (3H, s), 2.96-2.75 (4H, m), 2.63-2.46 (2H, m), 1.66-1.48 (2H, m), 1.35-1.27 (2H, m)
59-3		DMSO-d ₆ , 100°C:8.16-8.08 (2H, m), 7.42-7.26 (5H, m), 6.80-6.73 (2H, m), 5.15 (1H, d, J=13Hz), 5.10 (1H, d, J=13Hz), 4.24 (1H, d, J=12Hz), 4.21 (1H, d, J=18Hz), 4.05 (1H, d, J=11Hz), 3.76 (1H, d, J=18Hz), 3.50-3.22 (6H, m), 3.24 (3H, s), 3.06-2.76 (2H, m), 1.85-1.65 (2H, m), 1.56-1.46 (2H, m)

【図 3 2】

Ex. N .	IR (KBr, cm ⁻¹)	NMR(ppm) (300MHz, *270MHz)
59-4		CDCl ₃ :8.25 (2H, dd, J=1, 5Hz), 6.67 (2H, dd, J=1, 5Hz), 4.36-4.28 (1H, m), 3.71-3.64 (1H, m), 3.62 (1H, d, J=18Hz), 3.55-3.27 (5H, m), 3.48 (1H, d, J=18Hz), 3.41 (3H, s), 3.36 (1H, d, J=13Hz), 3.04-2.96 (1H, m), 2.57 (1H, d, J=13Hz), 1.93-1.73 (2H, m), 1.66-1.53 (2H, m)
59-5	1662, 1595, 1452, 1421, 1360, 1167, 1105	CDCl ₃ :8.24 (2H, d, J=6Hz), 7.92-7.82 (3H, m), 7.51-7.45 (1H, m), 6.62 (2H, d, J=6Hz), 4.33 (1H, d, J=17Hz), 4.21 (1H, d, J=12Hz), 4.16 (1H, d, J=12Hz), 3.74-3.68 (1H, m), 3.55-3.18 (6H, m), 3.45 (3H, s), 2.99 (1H, d, J=12Hz), 2.49 (1H, s), 2.38 (1H, d, J=12Hz), 1.92-1.70 (2H, m), 1.50-1.40 (2H, m)
60	1658, 1597, 1510, 1452, 1425, 1348, 1146, 1107, 852	CDCl ₃ :8.30-8.23 (2H, m), 7.48 (1H, d, J=15Hz), 7.11 (1H, d, J=4Hz), 6.93 (1H, d, J=4Hz), 6.69-6.62 (2H, m), 6.31 (1H, d, J=15Hz), 4.25 (1H, d, J=12Hz), 4.22 (1H, d, J=17Hz), 4.07-4.01 (1H, m), 3.68 (1H, d, J=10Hz), 3.56 (1H, d, J=17Hz), 3.52-3.25 (4H, m), 3.47 (1H, d, J=10Hz), 3.43 (3H, s), 3.01 (1H, d, J=12Hz), 2.58-2.52 (1H, m), 2.48 (1H, s), 1.95-1.72 (2H, m), 1.57-1.50 (2H, m)
61	1664, 1595, 1441, 1421, 1369, 1167, 1107, 806	CDCl ₃ :8.28-8.23 (2H, m), 7.73-7.69 (1H, m), 7.55-7.45 (2H, m), 7.40-7.38 (1H, m), 6.67-6.60 (2H, m), 4.43-4.34 (1H, m), 4.27-4.20 (1H, m), 4.21 (1H, d, J=12Hz), 3.74-3.66 (1H, m), 3.67 (1H, d, J=10Hz), 3.50-3.20 (4H, m), 3.45 (1H, d, J=10Hz), 3.42 (3H, s), 3.05-2.97 (1H, m), 2.57 (1H, d, J=12Hz), 2.49 (1H, s), 1.93-1.71 (2H, m), 1.55-1.44 (2H, m)
62-1		DMSO-d ₆ , 100°C:8.16-8.10 (2H, m), 7.42-7.27 (5H, m), 6.80-6.73 (2H, m), 5.13 (2H, s), 4.37 (1H, d, J=13Hz), 4.28-4.18 (2H, m), 3.97-3.75 (3H, m), 3.48-3.42 (1H, m), 3.37-3.30 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.14-2.77 (4H, m), 2.34 (3H, s), 1.97-1.85 (1H, m), 1.80-1.57 (2H, m), 1.28-1.17 (1H, m)
62-2		CDCl ₃ :8.28-8.23 (2H, m), 6.67-6.62 (2H, m), 4.53 (1H, d, J=12Hz), 3.98-3.82 (2H, m), 3.63-3.55 (1H, m), 3.53 (2H, s), 3.47-3.33 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.05 (1H, d, J=12Hz), 3.02-2.76 (2H, m), 2.65 (1H, d, J=13Hz), 2.34 (3H, s), 2.03-1.92 (1H, m), 1.86-1.73 (1H, m), 1.67-1.57 (1H, m), 1.32-1.22 (1H, m)

【図 33】

Ex. No.	IR (KBr, cm^{-1})	NMR(ppm) (300MHz, *270MHz)
62-3	1662, 1595, 1452, 1421, 1360, 1167, 602	CDCl_3 : 8.27-8.23 (2H, m), 7.90-7.82 (3H, m), 7.50-7.45 (1H, m), 6.66-6.61 (2H, m), 4.37-4.28 (1H, m), 4.26-4.17 (2H, m), 3.98-3.63 (4H, m), 3.54-3.45 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.26-3.20 (1H, m), 2.89-2.69 (2H, m), 2.43-2.36 (1H, m), 2.38 (3H, s), 1.99-1.66 (3H, m), 1.20-1.11 (1H, m)
63	1657, 1597, 1510, 1456, 1427, 1350, 1144, 850	CDCl_3 : 8.29-8.24 (2H, m), 7.52-7.45 (1H, m), 7.11 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 6.68-6.64 (2H, m), 6.33-6.26 (1H, m), 4.32-4.17 (2H, m), 4.14-4.08 (1H, m), 3.99-3.81 (2H, m), 3.71 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 3.66-3.56 (1H, m), 3.62 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 3.38 (3H, s), 3.27-3.21 (1H, m), 2.95-2.71 (2H, m), 2.58-2.53 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.01-1.73 (3H, m), 1.30-1.21 (1H, m)
64	1664, 1595, 1441, 1371, 1171, 1120, 806, 633	CDCl_3 : 8.28-8.23 (2H, m), 7.72-7.68 (1H, m), 7.54-7.44 (2H, m), 7.39-7.37 (1H, m), 6.67-6.62 (2H, m), 4.42-4.33 (1H, m), 4.29-4.21 (1H, m), 4.26 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.98-3.77 (2H, m), 3.75-3.68 (1H, m), 3.71 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 3.60 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 3.35 (3H, s), 3.27-3.21 (1H, m), 2.91-2.69 (2H, m), 2.58 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 2.38 (3H, s), 1.99-1.69 (3H, m), 1.23-1.16 (1H, m)
65	1666, 1647, 1545, 1346, 1209, 1169, 1043, 968	$\text{DMSO}-d_6$: 13.24 (1H, brs), 8.25-8.20 (2H, m), 7.89 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.80 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.27-7.19 (2H, m), 5.23-5.16 (1H, m), 4.13-4.05 (1H, m), 3.98 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 3.98-3.84 (2H, m), 3.74 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 3.62-3.28 (3H, m), 3.17 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 2.75-2.65 (1H, m), 2.29 (3H, s), 1.98-1.88 (1H, m), 1.84-1.58 (3H, m)
66	1670, 1643, 1531, 1211, 1169, 1038	CD_3OD : 8.13-8.07 (2H, m), 7.87-7.75 (4H, m), 7.20-7.12 (2H, m), 5.26-5.19 (1H, m), 4.30-4.21 (1H, m), 4.20-4.11 (1H, m), 4.09-3.95 (2H, m), 3.84-3.76 (1H, m), 3.66-3.46 (2H, m), 3.46-3.36 (1H, m), 3.28-3.21 (1H, m), 2.72-2.63 (1H, m), 2.69 (3H, s), 2.14-2.04 (1H, m), 1.94-1.72 (3H, m)
67	1668, 1643, 1533, 1473, 1346, 1211, 1169, 1038	CD_3OD : 8.13-8.07 (2H, m), 7.87-7.75 (4H, m), 7.22-7.15 (2H, m), 5.26-5.20 (1H, m), 4.30-4.22 (1H, m), 4.20-4.12 (1H, m), 4.11-3.98 (2H, m), 3.83-3.78 (1H, m), 3.67-3.48 (2H, m), 3.44-3.37 (1H, m), 3.28-3.22 (1H, m), 2.72-2.64 (1H, m), 2.70 (3H, s), 2.15-2.05 (1H, m), 1.94-1.74 (3H, m)

【図 3 4】

Ex. N .	IR (KBr, cm^{-1})	NMR(ppm) (300MHz, *:270MHz)
68	1741, 1641, 1560, 1456, 1419, 1356, 1217, 1171, 1103, 1041	DMSO- d_6 :8.10-8.04 (1H, m), 7.89 (2H, d, J=9Hz), 7.78 (2H, d, J=9Hz), 6.93-6.87 (1H, m), 4.17-3.97 (3H, m), 3.60-3.28 (7H, m), 3.33 (3H, s), 3.17 (1H, d, J=11Hz), 2.64 (1H, d, J=12Hz), 2.38 (3H, s), 1.88-1.73 (2H, m), 1.62-1.43 (2H, m)
69	1738, 1645, 1560, 1356, 1219, 1167, 1043	DMSO- d_6 :8.10-8.05 (1H, m), 7.92-7.77 (4H, m), 6.94-6.88 (1H, m), 5.22-5.13 (1H, m), 4.16-4.07 (1H, m), 4.03-3.32 (7H, m), 3.14 (1H, d, J=12Hz), 2.75-2.63 (1H, m), 2.36 (3H, s), 1.93-1.51 (4H, m)
70	1664, 1645, 1577, 1535, 1473, 1348, 1205, 1169, 1039	DMSO- d_6 :8.81 (1H, s), 8.33 (1H, d, J=8Hz), 7.89 (2H, d, J=9Hz), 7.80 (2H, d, J=9Hz), 7.28 (1H, d, J=8Hz), 5.24-5.15 (1H, m), 4.15-4.05 (1H, m), 3.99 (1H, d, J=16Hz), 3.80-3.30 (5H, m), 3.38 (1H, d, J=16Hz), 3.18 (1H, d, J=12Hz), 2.76-2.66 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.05-1.58 (4H, m)
71	1672, 1350, 1238, 1209, 1171, 1059, 1034, 783	DMSO- d_6 :9.82 (1H, brs), 8.86 (2H, d, J=6Hz), 7.89 (2H, d, J=8Hz), 7.86-7.76 (4H, m), 5.22-5.10 (1H, m), 4.49 (2H, s), 4.10-3.92 (1H, m), 3.98 (1H, d, J=16Hz), 3.83-3.73 (1H, m), 3.50-2.95 (5H, m), 3.37 (1H, d, J=16Hz), 2.79-2.63 (1H, m), 2.36 (6H, s), 2.20-1.68 (4H, m)
72	1668, 1645, 1547, 1207, 1171, 1138, 1041	DMSO- d_6 :13.31 (1H, s), 8.28-8.21 (2H, m), 7.91 (2H, d, J=9Hz), 7.81 (2H, d, J=9Hz), 7.29-7.23 (2H, m), 4.98-4.88 (1H, m), 4.17-4.08 (1H, m), 4.03 (1H, d, J=16Hz), 3.93-3.57 (5H, m), 3.38-3.28 (1H, m), 3.33 (1H, d, J=16Hz), 2.83-2.72 (1H, m), 2.35 (6H, s), 1.97-1.73 (4H, m)
73	1682, 1647, 1545, 1209, 1174, 1041	DMSO- d_6 :13.28 (1H, s), 8.27-8.20 (2H, m), 7.93-7.79 (4H, m), 7.28-7.22 (2H, m), 4.43-4.15 (4H, m), 4.03 (1H, d, J=17Hz), 3.76 (1H, d, J=12Hz), 3.48-3.07 (4H, m), 2.60-2.30 (1H, m), 2.35 (9H, s), 1.95-1.45 (4H, m)
74	1660, 1535, 1473, 1346, 1205, 1167, 1038, 555	DMSO- d_6 :13.28 (1H, s), 8.27-8.20 (2H, m), 7.92-7.86 (2H, m), 7.78-7.72 (2H, m), 7.28-7.21 (2H, m), 5.23-5.15 (1H, m), 4.14-4.06 (1H, m), 3.99 (1H, d, J=17Hz), 3.99-3.85 (2H, m), 3.78-3.72 (1H, m), 3.63-3.32 (3H, m), 3.21-3.14 (1H, m), 2.75-2.65 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.00-1.57 (4H, m)

【図 35】

Ex. N	IR (KBr, cm^{-1})	NMR(ppm) (300MHz, *:270MHz)
75	1670, 1647, 1549, 1344, 1211, 1171, 1059, 968	DMSO- d_6 :13.28 (1H, s), 8.27-8.20 (2H, m), 7.91-7.85 (2H, m), 7.82-7.64 (3H, m), 7.28-7.22 (2H, m), 5.22-5.15 (1H, m), 4.15-4.08 (1H, m), 4.00 (1H, d, J=16Hz), 4.00-3.85 (2H, m), 3.76-3.69 (1H, m), 3.63-3.39 (2H, m), 3.35 (1H, d, J=16Hz), 3.20-3.13 (1H, m), 2.72-2.62 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.00-1.88 (1H, m), 1.84-1.58 (3H, m)
76	1649, 1550, 1464, 1325, 1219, 1151, 1036, 970	DMSO- d_6 :13.28 (1H, s), 8.30-8.19 (2H, m), 7.34-7.21 (2H, m), 5.20-5.09 (1H, m), 4.12-3.07 (11H, m), 2.32 (3H, s), 2.07-1.57 (9H, m), 1.46-1.03 (5H, m)
77	1670, 1645, 1547, 1348, 1211, 1169, 1039, 968, 548	DMSO- d_6 :13.25 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.28-8.17 (4H, m), 8.14-8.08 (1H, m), 7.88 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.80-7.68 (2H, m), 7.23 (2H, d, J=7Hz), 5.25-5.18 (1H, m), 4.23-4.14 (1H, m), 4.06 (1H, d, J=17Hz), 4.00-3.81 (2H, m), 3.71 (1H, d, J=12Hz), 3.62-3.35 (3H, m), 3.15 (1H, d, J=12Hz), 2.75-2.65 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.00-1.52 (4H, m)
78	1643, 1547, 1460, 1421, 1254, 1211, 1165, 1059	DMSO- d_6 , 100°C:13.09 (1H, brs), 8.20-8.13 (2H, m), 7.68-7.63 (2H, m), 7.45-7.38 (2H, m), 7.22-7.15 (2H, m), 5.15 (1H, dd, J=4, 8Hz), 4.36-4.22 (2H, m), 3.97 (1H, d, J=18Hz), 3.95-3.83 (3H, m), 3.66-3.50 (2H, m), 3.30-3.10 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.02-1.68 (4H, m)
79	1670, 1645, 1547, 1350, 1211, 1173, 968, 548	DMSO- d_6 :13.24 (1H, s), 8.25-8.17 (2H, m), 7.99-7.90 (2H, m), 7.55-7.45 (2H, m), 7.28-7.19 (2H, m), 5.22-5.12 (1H, m), 4.16-3.84 (4H, m), 3.78-3.68 (1H, m), 3.60-3.30 (3H, m), 3.20-3.10 (1H, m), 2.74-2.60 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.00-1.58 (4H, m)
80	1678, 1645, 1547, 1489, 1466, 1421, 1207, 1059, 785, 561	DMSO- d_6 :13.28 (1H, s), 8.30-8.20 (2H, m), 7.70-7.60 (2H, m), 7.45-7.35 (2H, m), 7.30-7.20 (2H, m), 5.23-5.15 (1H, m), 4.07-3.77 (5H, m), 3.63-3.13 (6H, m), 2.78-2.58 (1H, m), 2.36 (6H, s), 2.00-1.63 (4H, m)
81	1678, 1333, 1207, 1157, 1090, 1051, 752	DMSO- d_6 :8.90-8.85 (2H, m), 8.03-7.97 (2H, m), 7.90-7.84 (2H, m), 7.72-7.65 (2H, m), 5.08-5.00 (1H, m), 4.03-3.85 (2H, m), 3.70 (1H, d, J=11Hz), 3.45-3.27 (3H, m), 3.22-3.14 (1H, m), 3.10-2.95 (2H, m), 2.65-2.46 (2H, m), 2.38 (6H, s), 2.29-2.18 (1H, m), 1.95-1.45 (4H, m)

【図36】

Ex. No.	IR (KBr, cm^{-1})	NMR(ppm) (300MHz, *270MHz)
82	1678, 1645, 1547, 1462, 1207, 1059, 773, 555	DMSO- d_6 :13.29 (1H, s), 8.27-8.20 (2H, m), 7.48-7.37 (5H, m), 7.28-7.22 (2H, m), 5.26-5.16 (1H, m), 4.16-3.88 (4H, m), 3.83 (1H, d, J=12Hz), 3.66-3.30 (5H, m), 3.19 (1H, d, J=12Hz), 2.58-2.42 (1H, m), 2.35 (6H, s), 1.99-1.62 (4H, m)
83	1670, 1631, 1527, 1460, 1350, 1213, 1171, 1039	DMSO- d_6 :8.68 (1H, s), 8.39 (1H, d, J=7Hz), 7.88-7.83 (2H, m), 7.79-7.72 (1H, m), 7.70-7.62 (2H, m), 7.37 (1H, d, J=7Hz), 5.19-5.12 (1H, m), 4.15-4.05 (1H, m), 3.99 (1H, d, J=17Hz), 3.81-3.67 (3H, m), 3.57-3.30 (2H, m), 3.34 (1H, d, J=17Hz), 3.17 (1H, d, J=12Hz), 2.70-2.60 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.03-1.63 (4H, m)
84	1674, 1649, 1547, 1356, 1209, 1178, 1043, 563	DMSO- d_6 :13.26 (1H, s), 8.25-8.18 (2H, m), 7.91-7.85 (2H, m), 7.80-7.72 (1H, m), 7.71-7.63 (2H, m), 7.27-7.18 (2H, m), 4.42-4.16 (4H, m), 4.04 (1H, d, J=17Hz), 3.79-3.68 (1H, m), 3.48-3.38 (1H, m), 3.32-3.04 (2H, m), 3.24 (1H, d, J=17Hz), 2.55-2.30 (1H, m), 2.34 (9H, s), 1.92-1.80 (1H, m), 1.75-1.60 (2H, m), 1.55-1.45 (1H, m)
85	1670, 1645, 1547, 1448, 1419, 1209, 1173, 1103	DMSO- d_6 :13.24 (1H, s), 8.23-8.17 (2H, m), 7.87-7.62 (5H, m), 7.23-7.16 (2H, m), 4.08-3.98 (2H, m), 4.12 (1H, d, J=12Hz), 3.93-3.71 (2H, m), 3.63-3.40 (5H, m), 3.31 (3H, s), 3.19 (1H, d, J=12Hz), 2.63 (1H, d, J=12Hz), 2.29 (3H, s), 1.90-1.82 (2H, m), 1.65-1.54 (2H, m)
86	1676, 1643, 1543, 1419, 1358, 1209, 1165, 1103	DMSO- d_6 :13.22 (1H, s), 8.39-8.34 (1H, m), 8.25-8.15 (3H, m), 8.12-8.07 (1H, m), 7.63-7.57 (1H, m), 7.19 (2H, d, J=7Hz), 4.18-4.02 (3H, m), 3.92-3.28 (7H, m), 3.33 (3H, s), 3.20 (1H, d, J=12Hz), 2.82 (1H, d, J=11Hz), 2.30 (3H, s), 1.94-1.78 (2H, m), 1.70-1.48 (2H, m)
87	1666, 1645, 1547, 1421, 1346, 1209, 1144, 1103	DMSO- d_6 :13.23 (1H, s), 8.26-8.18 (2H, m), 7.65-7.57 (1H, m), 7.52 (1H, d, J=4Hz), 7.26-7.19 (3H, m), 7.09-7.02 (1H, m), 4.24-4.17 (1H, m), 4.01-3.74 (5H, m), 3.62-3.47 (4H, m), 3.32 (3H, s), 3.26-3.20 (1H, m), 2.90-2.84 (1H, m), 2.30 (3H, s), 1.93-1.83 (2H, m), 1.71-1.60 (2H, m)

【図 37】

Ex. No.	IR (KBr, cm^{-1})	NMR(ppm) (300MHz, *270MHz)
88	1670, 1645, 1545, 1419, 1369, 1209, 1153, 1119	DMSO- d_6 :13.23 (1H, s), 8.28-8.15 (2H, m), 7.99-7.72 (3H, m), 7.67-7.57 (1H, m), 7.28-7.14 (2H, m), 4.23-4.03 (3H, m), 3.93-3.71 (3H, m), 3.67-3.15 (5H, m), 3.32 (3H, s), 3.07-2.97 (1H, m), 2.30 (3H, s), 1.98-1.77 (2H, m), 1.70-1.53 (2H, m)
89	1658, 1547, 1417, 1333, 1207, 1149, 1101, 1045, 1022	DMSO- d_6 :13.23 (1H, s), 8.27-8.18 (2H, m), 7.52-7.46 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.26-7.20 (2H, m), 7.12 (1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.08-7.06 (1H, m), 5.02 (2H, s), 4.20 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 4.05-3.75 (5H, m), 3.65-3.45 (4H, m), 3.31 (3H, s), 3.23 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.03 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 2.29 (3H, s), 2.00-1.55 (4H, m)
90	1668, 1645, 1547, 1354, 1209, 1171, 1041, 555	DMSO- d_6 :13.32 (1H, s), 8.28-8.20 (2H, m), 7.90-7.65 (5H, m), 7.28-7.21 (2H, m), 5.01-4.91 (1H, m), 4.20-4.10 (1H, m), 4.04 (1H, d, $J=17\text{Hz}$), 3.95-3.56 (5H, m), 3.40-3.23 (2H, m), 2.84-2.70 (1H, m), 2.34 (6H, s), 1.97-1.74 (4H, m)

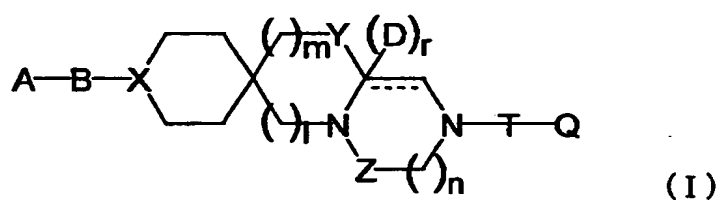
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】強力な血清コレステロール低下作用を示す経口投与可能なコレステロール生合成阻害剤の提供。

【解決手段】下記式（I）で示されるスピロ結合を有する三環系化合物またはその塩を有効成分として含有する。

【化1】



【選択図】 なし

出 願 人 履 歷 情 報

識別番号 [000181147]

1. 変更年月日	1990年 8月29日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都新宿区四谷1丁目7番地
氏 名	持田製薬株式会社